

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foliver 1 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg foolihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 30,9 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Keltainen tai lievästi oranssi, täplikäs, pyöreä, molemmilta puolilta kupera tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Foolihapon puutos ja puutteen ehkäisy. Foolihapon puutteesta johtuva megaloblastinen anemia, hermostoputken sulkeutumishäiriöiden ennaltaehkäisy riskiraskauksien yhteydessä, komplikaatioiden ennaltaehkäisy ja hoito reuman hoidossa käytetyn pieniannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annostus on yksilöllinen. Megaloblastisessa anemiassa tavallinen annostus aikuisille on 1 mg päivässä. Hermostoputken sulkeutumishäiriöiden ennaltaehkäisyssä riskiraskauksien yhteydessä annostus on 4 mg päivässä kerta-annoksena. Reuman hoidossa käytetyn pieniannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä tavallisesti käytetyt annokset ovat 1 mg kerran päivässä tai 4 – 7,5 mg kerta-annoksena kerran viikossa hoidon yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Megaloblastisessa anemiassa annostus on enintään 1 mg päivässä. Reuman hoidossa käytetyn pieniannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä tavallisesti käytetyt annokset ovat 1 mg/vrk tai 1 mg/10 painokiloa kohden kerran viikossa hoitoannosta seuraavana päivänä tai kaksi päivää hoitoannoksen jälkeen.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Foolihapon annossa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on diagnosoimaton anemia. Erityisesti megaloplastista anemiaa mutta myös muita tilanteita hoidettaessa tulee ennen hoidon aloittamista varmistua siitä, ettei kyseessä ole samanaikainen B12-vitamiinin puute. Foolihappo saattaa korjata hematologisia vaurioita, jotka ovat seurausta B12-vitamiinin puutteesta johtuvasta pernisiöösistä anemiasta. Samanaikaisesti kuitenkin pernisiöösiin anemiaan liittyvät neurologiset vauriot saattavat edetä. Tämä voi johtaa vakaviin hermostovaurioihin.

Anemiaa hoidettaessa tulee vastetta seurata hematologisin tutkimuksin vähintään 1 kk:n välein. Tarvittaessa tulee käyttää seerumin foolihappopitoisuuden määrittämiä. Annosta tulee muuttaa, jos tauti uusiutuu.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Foolihappo saattaa lisätä fenytoiinin metaboliaa, joka voi johtaa tätä lääkettä käyttävillä potilailla alentuneeseen fenytoiinin seerumikonsentraatioon ja epileptisten kohtausten lisääntymiseen.

Samanaikainen kloramfenikolin ja foolihapon käyttö saattaa johtaa foolihapon hematopoeettisen vasteen heikentymiseen.

Eläimillä on osoitettu triamterenin estävän foolihapon imeytymistä.

On esitetty, että foolihappo vähentäisi sinkin imeytymistä ja päinvastoin. Tätä ei kuitenkaan myöhemmissä tutkimuksissa ole voitu vahvistaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Foolihapon käyttöön raskauden aikana ei liity tunnettuja riskejä.

Imetys

Foolihappo erittyy äidinmaitoon, mutta haitalliset vaikutukset lapseen ovat epätodennäköisiä käytettäessä terapeuttisia annoksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Foliverilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on kuvattu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan ja arviot niiden esiintymistiheydestä perustuvat valmisteiden myyntiintulon jälkeen tehtyihin havaintoihin.

Esiintymistiheydet ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: Allergiset reaktiot (ihon punoitus, ihottuma, kutina, huonovointisuus ja keuhkoputkien supistumisesta johtuvat hengitysvaikeudet).

Tuntematon: Anafylaktinen reaktio.

Suurilla foolihappoannoksilla (15 mg päivässä) on raportoitu vatsavaivoja, unihäiriöitä, mielialan

muutoksia ja kognitiivisten toimintojen häiriöitä. Seerumin B12-vitamiinin laskua voidaan havaita pitkäaikaisen foolihappohoidon yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vaikka foolihapon toksisuus on vähäinen, on kymmeniä tai satoja milligrammoja käsittäneen yliannostuksen jälkeen aiheellista tehdä mahalaukun tyhjennys. Muut toimenpiteet tulee harkita kliinisen tilanteen perusteella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Foolihappo ja sen johdokset, ATC-koodi BO3BB01.

Vaikutusmekanismi

Foolihappo on pteroyyliglutamiinihappo, joka muuttuu maksassa tetrahydrofoolihapoksi. Sitä tarvitaan keskeisesti puriinien ja pyrimidiinien ja edelleen nukleiinihappojen synteesiin, metioniinin ja homokysteiinin, histidiinin ja tryptofaanin metaboliaan sekä seriniin ja glysiinin muuttumiseen toisikseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Foolihapolla on tärkeä merkitys kasvun, erytropoesin, hermokudoksen erilaistumisen sekä ruoansulatuskanavan, leukopoesin ja sukurauhasten toiminnan ylläpitämisessä.

Foolihapon puutteen on todettu johtavan mm. megaloblastisen ja makrosyyttisen anemian syntymiseen, hermostoputken sulkeutumisen häiriöihin sikiökauden alussa ja seerumin homokysteiinipitoisuuden kohoamiseen. Foolihappo alentaa tehokkaasti veren homokysteiinipitoisuutta.

Raskaana olevien naisten katsotaan tarvitsevan 400 µg päivässä ja imettävien naisten 300 µg päivässä. Foolihapon puute johtuu riittämättömästä saannista (ravinnon alkuperäisesti vähäinen folaattipitoisuus, ruokailutottumuksia huonontavat alkoholismi, narkomania, varattomuus tai vanhuus), lisääntyneestä tarpeesta (raskaus, krooniset hemolyytiset anemiat, krooninen hemodialyysihoito), imeytymishäiriöistä (ohutsuoliresektion jälkitila, trooppinen ja ei-trooppinen sprue) ja foolihappoantagonistihoidoista. Foolihapon puutteesta johtuvia oireita ovat heikkous, laihtuminen, pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, ripuli, hyperpigmentaatio, kuume, huulten rohtuminen ja kielitulehdus.

Foolihappo toimii foolihappoantagonistien kuten metotreksaatin aiheuttamien sekä hematopoeettisten että gastrointestinaalisten toksisten vaikutusten potenttina antidootina.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Foolihappo imeytyy nopeasti GI-kanavasta oraalisen annostelun jälkeen. Folaatin huippupitoisuus veressä saavutetaan 30 – 60 min kuluessa. Normaali seerumin folaattikonsentraatio on 0,005 – 0,015 mikrog/ml. Seerumin folaatin folaattipitoisuuden ollessa alle 0,005 mikrog/ml on yleensä kyse folaatin puutteesta ja sen laskiessa alle 0,002 mikrog/ml seurauksena on tavallisesti megaloblastinen anemia.

Jakautuminen

Tetrahydrofoolihappo ja sen johdokset ovat jakautuneina kaikkiin kehon kudoksiin. Aikuisen mieshenkilön kokonaisfolaattivaraston on arvioitu olevan $7,5 \pm 2,5$ mg. Noin puolet siitä on maksassa. Foolihappo konsentroituu aktiivisesti selkäydinnesteeseen, jossa normaali pitoisuus on 0,016 – 0,021 mikrog/ml. Punasolujen normaali foolihappopitoisuus vaihtelee välillä 0,175 – 0,316 mikrog/ml. Foolihappo erittyy myös äidinmaitoon.

Eliminaatio

Vapaaehtoisilla folaattipuutokselle altistetuilla henkilöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että seerumin foolihappotason lasku tapahtuu tavallisesti 1 - 3 viikon kuluessa, vaikka joillakin koehenkilöillä tämä vaikutus on nähtävissä vasta kahden kuukauden kuluttua.

Pääosa kehon foolihaposta näyttää muuttuvan katabolian kautta hajoamistuotteiksi. Koe-eläimille annetusta leimatusta foolihappoannoksesta pieni osa on havaittu foolihappojohdoksina virtsassa ensimmäisten 24 – 48 tunnin kuluessa, kun taas muu osa annoksesta on ollut seerumissa pteriinijohdoksina ja N-asetamidobentsoyylimonoglutamaattina. Suuret foolihappoannokset lisäävät oleellisesti virtsaan erittyvää osuutta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Foliverilla ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia. Foolihapon toksisuus on vähäinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti
Vedetön, kolloidinen piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Läpipainopakkaus (polypropyleeni).
Pakkauskoko: 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Verman Ab
PL 146
04201 Kerava

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20219

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.08.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.6.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Foliver 1 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1 mg folsyra.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 30,9 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Gul eller svagt orange tablett, fläckig, rund och utbuktad på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Brist på folsyra och förebyggande av sådan brist. Megaloblastisk anemi orsakad av brist på folsyra, förebyggande av störningar i neuralrörsslutning i samband med riskgraviteter, förebyggande och behandling av komplikationer i samband med lågdosbehandling med metotrexat vid reumabehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Doseringen är individuell. Vid megaloblastisk anemi är vanlig dosering för vuxna 1 mg dagligen. Vid förebyggande av neuralrörets slutningsstörningar i samband med riskgraviteter är doseringen 4 mg dagligen som en engångsdos. I samband med lågdosbehandling med metotrexat vid reumabehandling är vanliga doser 1 mg en gång per dag eller 4–7,5 mg som en engångsdos en gång i veckan i samband med behandling.

Pediatrik population

Vid megaloblastisk anemi är doseringen högst 1 mg dagligen.

Vanliga doser i samband med lågdosbehandling med metotrexat vid reumabehandling är 1 mg/dygn eller 1 mg/10 kg kroppsvikt en gång i veckan följande dag efter behandlingsdos eller två dagar efter behandlingsdos.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas vid administrering av folsyra till patienter med odiagnostiserad anemi. Speciellt vid megaloblastisk anemi men även vid behandling av andra tillstånd ska man före påbörjad behandling försäkra sig om att det inte handlar om en samtidig B12-vitaminbrist. Folsyra kan återställa hematologiska skador som uppstått till följd av pernicios anemi orsakad av B12-vitaminbrist, men tillhörande neurologiska skador kan fortsätta progrediera. Detta kan leda till allvarliga neurologiska skador.

Vid behandling av anemi ska terapisvar kontrolleras med hematologiska undersökningar minst en gång per månad. Vid behov ska koncentrationen av folsyra i serum fastställas. Dosjustering krävs vid recidiv.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Folsyra kan öka metabolismen av fenytoin vilket kan leda till en lägre koncentration av fenytoin i serum och en ökning av epileptiska anfall hos patienter som använder detta läkemedel.

Samtidig användning av kloramfenikol och folsyra kan leda till hämning av det hematopoetiska svaret för folsyra.

Hos djur har triamteren bevisats förhindra absorption av folsyra.

Det har föreslagits att folsyra skulle minska absorptionen av zink och tvärtom. Detta har ändå inte kunnat bekräftas i senare studier.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning av folsyra under graviditet.

Amning

Folsyra utsöndras i bröstmjolk men skadliga effekter på barnet är osannolika vid användning av terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Foliver har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är beskrivna enligt MedDRA-systemets klassificering av organsystem och frekvensen baserar sig på observationer efter marknadsföring.

Frekvenserna är mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet:

Sällsynta: Allergiska reaktioner (hudrodnad, utslag, klåda, illamående och andningssvårigheter på grund av sammandragning av luftrören).

Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion.

I samband med stora doser folsyra (15 mg per dygn) har magbesvär, sömnstörningar, affektiva störningar och störningar i kognitiva funktioner rapporterats. Minskad nivå av vitamin B12 i serum kan förekomma i samband med långvarig folsyrabehandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Även om folsyrans toxicitet är låg finns det skäl till ventrikeltömning vid överdosering på tiotals eller hundratals milligram. Andra åtgärder ska övervägas på basen av den kliniska situationen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Folsyra och derivat, ATC-kod: BO3BB01.

Verkningsmekanism

Folsyra är en pteroylglutaminsyra som omvandlas i levern till tetrahydrofolsyra. Den är viktig för syntes av puriner, pyrimidiner och vidare till nukleinsyror, för metabolism av metionin, homocystein, histidin och tryptofan samt för omvandling av serin och glycin till varandra.

Farmakodynamisk effekt

Folsyra har en viktig betydelse för tillväxt, erytropoes, differentiering av nervvävnad samt för underhåll av matspjälkningskanalen, leukopoesen och könskörtlarna. Brist på folsyra har konstaterats leda till bl.a. megaloblastisk och makrocytisk anemi, störningar i neuralrörsslutning i början av fosterperioden och en förhöjning av homocysteinkoncentrationen i serum. Folsyra sänker effektivt koncentrationen av homocystein i blodet.

Gravida kvinnor anses behöva 400 µg per dygn och ammande kvinnor 300 µg per dygn.

Brist på folsyra beror på ett otillräckligt intag (föda som naturligt har en låg halt av folat, försämrade matvanor på grund av alkoholism, narkomani, fattigdom eller ålderdom), ökat behov (graviditet, kroniska hemolytiska anemier, kronisk hemodialysbehandling), malabsorption (tillstånd efter tunntarmsresektion, tropisk eller icke-tropisk sprue) och behandlingar med en folsyraantagonist. Symtom vid folsyrabrist är svaghet, avmagring, illamående, kräkning, magsmärta, diarré, hyperpigmentering, feber, spruckna läppar och tunginflammation.

Folsyra fungerar som en potentiell antidot för både hematopoetiska och gastrointestinala toxiska effekter av folsyraantagonister såsom metotrexat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Folsyra absorberas snabbt från mag-tarmkanalen efter oral administrering. Folat når maximala koncentrationen i blodet inom 30–60 minuter. Normal koncentration av folat i serum är 0,005–0,015 mikrog/ml. Oftast handlar det om folatbrist när koncentrationen av folat i serum sjunker under 0,005 mikrog/ml, och vid koncentrationer understigande 0,002 mikrog/ml uppstår vanligen megaloblastisk anemi.

Distribution

Tetrahydrofolsyra och dess derivat finns fördelade i alla kroppens vävnader. En vuxen man uppskattas ha sammanlagt $7,5 \pm 2,5$ mg folat i kroppen. Ungefär hälften finns i levern. Folsyra koncentreras aktivt i cerebrospinalvätskan. Normal koncentration av folsyra i cerebrospinalvätskan är 0,016–0,021 mikrog/ml. Normal koncentration av folsyra i röda blodkroppar varierar mellan 0,175 och 0,316 mikrog/ml. Folsyra utsöndras även i bröstmjölk.

Eliminering

Studier på frivilliga personer utsatta för folatbrist visar att en minskad koncentration av folsyra i serum vanligen sker inom 1–3 veckor, även om denna effekt inte ses hos vissa försökspersoner förrän efter två månader.

Merparten av kroppens folsyra förefaller omvandlas via katabolism till nedbrytningsprodukter. Vid administration av spårbar folsyra till försöksdjur har en liten mängd folsyra upptäckts i form av folsyraderivat i urinen inom de första 24–48 timmarna, medan resterande dosen upptäckts i serum som pterinderivat och som N-acetamidbenzoyl-monoglutamat. Stora folsyradoser ökar väsentligt den utsöndrade mängden i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det har inte utförts prekliniska studier med Foliver. Folsyra har en låg toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistarförpackning (polypropen).
Förpackningsstorlek: 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oy Verman Ab
PB 146
04201 Kervo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20219

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.08.2007
Datum för den senaste förnyelsen: 20.6.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.7.2020