RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Folavit 1 mg comprimés
Folavit 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Folavit 1 mg comprimés
Chaque comprimé contient 1 mg d'acide folique
Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 72,2 mg de lactose (monohydraté) et 8,3 mg de saccharose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Folavit 5 mg comprimés
Chaque comprimé contient 5 mg d'acide folique
Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 68,4 mg de lactose (monohydraté) et 8,3 mg de saccharose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Folavit 1 mg comprimés
Comprimé jaune clair ou jaune clair-orange tacheté, rond, biconvexe de 7 mm avec une barre de cassure sur une face.
Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales.

Folavit 5 mg comprimés
Comprimé jaune ou jaune-orange tacheté, rond, biconvexe de 7 mm avec une barre de cassure sur une face.
Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Folavit est indiqué chez les adultes et les enfants.

- Réduction des effets secondaires chez les patients recevant une thérapie à faible dose de méthotrexate pour la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

- Prévention ou traitement de la carence en folates, qui peut provoquer une anémie macrocytaire. La carence en folates est associée à des niveaux élevés d'homocystéine.
  Diverses conditions peuvent provoquer une carence en folates:
  - Apport alimentaire insuffisant (p.ex., malnutrition chez les personnes âgées)
  - Malabsorption (p.ex. maladie cœliaque, chirurgie bariatrique, maladie inflammatoire de l'intestin, alcoolisme)
  - Utilisation accrue (p.ex. grossesse, allaitement, anémie hémolytique)
  - Perte accrue (par exemple hémodialyse)
  - Prise de médicaments (par exemple, certains antiépileptiques, sulfasalazine, pemetrexed). La supplémentation en acide folique réduit la toxicité hématologique du pemetrexed.

- Prévention des anomalies du tube neural.
  Les femmes à haut risque comprennent:
  - Grossesse antérieure affectée par une anomalie du tube neural ou femme ou partenaire sont eux-mêmes affectés par une anomalie du tube neural
  - Antécédents familiaux de malformations du tube neural
  - Utilisation de médicaments antiépileptiques
  - Diabète sucré (type 1 et type 2)
  - Obésité
  - Malabsorption (par exemple maladie cœliaque, chirurgie bariatrique)
  - Thalassémie ou anémie drépanocytaire
  - Utilisation de sulfasalazine
  - Utilisation de proguanil

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Réduction des effets indésirables lors d'un traitement par méthotrexate à faible dose : 5 à 10 mg une fois par semaine (24h après la prise de méthotrexate, voir rubrique 4.5) ou 1 mg par jour. D'autres schémas posologiques peuvent être justifiés.

- Prévention ou traitement de la carence en folates : 0,5-5 mg par jour; des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez certains patients, p.ex. en cas de malabsorption.
  Des doses d'acide folique > 1 mg / jour doivent être évitées pendant le traitement avec certains antiépileptiques (voir rubriques 4.4 et 4.5).

- Réduction des effets indésirables du traitement au pemetrexed : 1 mg par jour. Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises au cours des sept jours précédant la première dose de pemetrexed (sauf indication contraire) et la posologie quotidienne doit se poursuivre pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière dose de pemetrexed.

- Prévention des anomalies du tube neural chez les femmes à haut risque : 5 mg par jour, commençant au moins 1 mois avant la conception et se poursuivant au cours du premier trimestre de la grossesse.

- Prévention des anomalies du tube neural chez la femme sans risque élevé : 0,5 mg par jour, commençant au moins 1 mois avant la conception et se poursuivant au cours du premier trimestre de la grossesse.

Population pédiatrique

- Réduction des effets secondaires du traitement par méthotrexate à faible dose : doses similaires à celles des adultes.

- Prévention ou traitement de la carence en folates :
  - Nouveau-nés : 50 µg d'acide folique une fois par jour
  - Enfants de moins d'un an : 0,5 mg d'acide folique / kg une fois par jour
  - Enfants âgés de 1 à 18 ans : doses similaires à celles des adultes.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Carence en vitamine B12, sauf si une carence en acide folique peut être documentée simultanément et que des quantités suffisantes de cobalamine peuvent être administrées. L'acide folique ne doit jamais être administré seul dans le traitement de l'anémie pernicieuse et d'autres états de carence en vitamine B12 (voir rubrique 4.4).
- Anémie mégaloblastique d'origine inconnue, sauf si une carence en vitamine B12 peut être exclue (voir rubrique 4.4).
- Patients atteints d'une maladie maligne, sauf si la prévention ou le traitement des troubles hématologiques associés à une carence en folate est recommandé (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Le traitement à l'acide folique peut masquer une carence concomitante en vitamine B12 ou son développement, car il peut remédier à l'anémie mégaloblastique due à une carence en vitamine B12. Cependant, il n'empêche pas l'aggravation des symptômes neurologiques, ce qui peut entraîner des lésions nerveuses irréversibles (voir rubrique 4.3).
- Des précautions doivent être prises lors du traitement de patients pouvant présenter une maladie tumorale dépendante du folate. Les suppléments d'acide folique peuvent augmenter la croissance d'une malignité déjà existante (voir rubrique 4.3).
- La supplémentation en acide folique doit être évitée pendant le traitement par le fluorouracile ou ses promédicaments car elle peut augmenter la toxicité du fluorouracile (voir rubrique 4.5).
- La supplémentation en acide folique doit être évitée pendant le traitement par le raltitrexed car elle peut éventuellement interférer avec l'action du raltitrexed (voir rubrique 4.5).
- Des doses d'acide folique > 1 mg / jour doivent être évitées pendant le traitement avec certains antiépileptiques afin d'éviter une diminution du contrôle des crises (voir rubrique 4.5), sauf pour la prévention des anomalies du tube neural où 5 mg / jour doivent être pris.
- Une carence en folates due à une dose élevée (antitumorale) de méthotrexate, de pyriméthamine ou de triméthoprime (inhibiteurs de la dihydrofolate réductase) doit être traitée avec de l'acide folinique au lieu de l'acide folique (voir rubrique 4.5).
- Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose ou galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- L'acide folique peut augmenter la toxicité du fluorouracile (analogue de la pyrimidine) et de ses promédicaments capécitabine et tégafur. La supplémentation en acide folique doit être évitée. D'autre part, l'acide folinique peut être utilisé en thérapeutique en association avec le fluorouracile (promédicaments) comme adjuvant (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, la dose du médicament cytostatique doit être diminuée.
- L'acide folique peut interférer avec l'action du raltitrexed. La supplémentation en acide folique doit être évitée (voir rubrique 4.4).
- La prise de certains médicaments antiépileptiques peut entraîner des taux sériques anormaux de folate (en particulier la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone, éventuellement aussi la carbamazépine et le valproate).
  Inversement, lorsque des suppléments d'acide folique sont administrés pour traiter la carence en folates, les taux sériques d'antiépileptiques peuvent baisser, entraînant une diminution du contrôle des crises chez certains patients. Par conséquent, une supplémentation en acide folique à forte dose (> 1 mg / jour) doit être évitée et les niveaux de médicaments antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, phénéturide et carbamazépine) doivent être surveillés en cas d'administration de suppléments d'acide folique (voir rubrique 4.2). La dose de médicament antiépileptique doit être ajustée si nécessaire.
- Une dose élevée d'acide folique (c'est-à-dire un schéma posologique de 5 à 10 mg d'acide folique une fois par semaine) ne doit pas être prise le même jour que le méthotrexate. Au lieu de cela, il doit être pris le lendemain de la prise de méthotrexate afin d'éviter toute interférence potentielle avec l'efficacité du méthotrexate (voir rubrique 4.2).
- Les antagonistes des folates, y compris le méthotrexate à haute dose (antitumoral), la pyriméthamine et le triméthoprime peuvent provoquer une toxicité hématologique en raison d'une carence en folates. L'administration d'acide folinique est le traitement approprié (voir rubrique 4.4).
- Le traitement par la cholestyramine ou le colestipol peut interférer avec l'absorption du folate et provoquer une carence en folate. Les suppléments d'acide folique doivent être pris au moins 1 h avant ou 4 à 6 h après l'administration de cholestyramine ou de colestipol.
- Le traitement par la sulfasalazine peut entraîner une carence en folates.
- L'alcoolisme chronique peut provoquer une carence en folates.
- L'utilisation de contraceptifs oraux peut entraîner une diminution des taux sériques d'acide folique.
- Le traitement au triamtérène peut entraîner une carence en folates. De plus, l'acide folique et le triamtérène peuvent inhiber l'absorption l'un de l'autre.
- L'acide folique peut augmenter l'action antidépressive de la fluoxétine.

Les antibiotiques peuvent interférer avec le dosage microbiologique des concentrations d'acide folique et peuvent entraîner des résultats faussement bas.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'y a aucun risque connu à l'utilisation d'acide folique pendant la grossesse.
Les femmes enceintes ont des besoins plus élevés en folates associés à la croissance des tissus fœtaux et maternels et au transfert actif de folates au fœtus.
La supplémentation périconceptionnelle en acide folique diminue le risque d'une grossesse affectée par une anomalie du tube neural.

Allaitement
L'acide folique est activement sécrété dans le lait maternel humain. Les concentrations de folate dans le lait maternel sont maintenues au détriment des réserves de folate maternel et ne sont pas affectées par une faible consommation de folate maternel, sauf si les femmes sont gravement déficientes en folate (voir rubrique 5.2). Les besoins en folates sont augmentés pendant la lactation. Il n'y a aucun effet indésirable connu chez les nourrissons allaités dont les mères recevaient des suppléments d'acide folique.

Fertilité
Il n'y a aucune preuve d'un effet négatif de la supplémentation en acide folique sur la fertilité masculine ou féminine.

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Folavit n’a aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des cas d'hypersensibilité à l'acide folique, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportés.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans la littérature (rapports de cas).
Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), Rare (≥1/10 000, <1/1 000), Très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Fréquence indéterminée	Éruption fixe, rash, prurit, érythème, urticaire, angio-œdème de la face

Description des effets indésirables sélectionnés

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées et affectent principalement la peau, bien que des troubles gastro-intestinaux dans le cadre de la réaction d'hypersensibilité se soient produits dans certains cas. Une réaction anaphylactique après un apport en acide folique a également été rapportée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé, site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Un surdosage ne produit généralement aucun symptôme. Même avec des doses pouvant atteindre 15 mg par jour, aucun effet indésirable n'a été signalé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antianémiques - Acide folique et dérivés, code ATC : B03BB01

Mécanisme d'action
L'acide folique (vitamine B9) est converti dans le corps en la forme biologiquement active de folate. Les folates servent de cofacteurs pour les enzymes impliquées dans de nombreuses réactions de transfert d'un carbone qui sont importantes pour la synthèse de l'ARN et de l'ADN (formation de nucléotides puriques et de thymidylate), les interconversions d'acides aminés (p.ex. la conversion de l'homocystéine en méthionine) et le processus de méthylation (production du donneur universel de méthyle S-adénosylméthionine). Différentes formes de folates sont impliquées dans des réactions spécifiques.

Effets pharmacodynamiques
Le folate est important pour la division cellulaire et la croissance des tissus. Par conséquent, la carence en folates affecte négativement les tissus à prolifération rapide tels que la moelle osseuse, entraînant une diminution de la production de cellules sanguines. Une carence en folates peut provoquer une anémie mégaloblastique macrocytaire.
La S-adénosylméthionine fait don de son groupe méthyle aux méthyltransférases pour une large gamme de substrats (p.ex. l'ADN), qui sont tous des régulateurs d'importants processus physiologiques.
La carence en folates entraîne une élévation des taux plasmatiques d'homocystéine et une production insuffisante de S-adénosylméthionine avec une altération potentielle de certaines voies de méthylation. Une carence en folates en début de grossesse augmente le risque de malformations du tube neural.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'acide folique est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. On estime que les folates alimentaires ont environ la moitié de la biodisponibilité de l'acide folique. L'absorption d'acide folique implique un transport actif. Après absorption dans les cellules intestinales, l'acide folique est réduit et méthylé avant d'entrer dans la circulation sanguine. L'acide folique pénètre également dans la veine porte sous une forme inchangée, la réduction et la méthylation ne se produisant que lorsqu'elle atteint le foie. La diffusion passive à travers la membrane cellulaire est limitée et ne se produit qu'à des doses élevées. Dans une moindre mesure, le folate est également absorbé dans le côlon, et il est suggéré qu'il peut contribuer de manière significative à l'absorption totale du folate.

Distribution
La forme prédominante de folate dans la circulation est le 5-méthyltétrahydrofolate. Il est principalement lié à l'albumine. Le principal site de stockage de folate se trouve dans le foie. Le transport de folate vers les tissus corporels nécessite la participation de transporteurs de folate.
Le folate traverse la barrière hémato-encéphalique, il est transporté à travers le placenta et excrété dans le lait maternel.

Biotransformation
L'acide folique est réduit et méthylé en 5-méthyltétrahydrofolate dans le foie, qui est ensuite transporté dans la bile et sécrété afin d'être réabsorbé par les intestins (cycle entérohépatique).
L'interconversion entre différentes formes de folates se produit par la voie métabolique à un seul carbone médiée par les folates.

Elimination
Les métabolites de l'acide folique sont éliminés dans l'urine et le folate en excès des besoins corporels est excrété inchangé dans l'urine.
L'élimination se produit également via les fèces.
L'acide folique est éliminé par hémodialyse.
Le folate est sécrété par le lait maternel. La supplémentation en acide folique chez les femmes avec des habitudes alimentaires variées n'affecte pas la concentration en folates du lait maternel, alors que, chez les femmes présentant une grave carence en folates, la supplémentation augmente la concentration en folates du lait maternel avant même que l'on n'observe une amélioration de l'état maternel des folates (voir rubrique 4.6).

Polymorphisme génétique
La variante C677T du gène codant pour la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) est le facteur génétique le plus connu qui influe sur le statut en folates. Le MTHFR convertit le 5,10-méthylènetétrahydrofolate en 5-méthyltétrahydrofolate dans une réaction irréversible. L'homozygotie pour l'allèle T est associée à une activité enzymatique réduite (jusqu'à 70 % plus faible), environ 20-25 % de folate sérique plus faible et des concentrations plasmatiques totales d'homocystéine plus élevées que le génotype 677CC. La prévalence du polymorphisme du MTHFR C677T varie en fonction de l'origine ethnique et de la région géographique.

Insuffisance rénale
Une maladie rénale chronique peut être associée à une carence en acide folique et à une hyperhomocystéinémie, en particulier chez les patients dialysés. L'acide folique est éliminé par hémodialyse.

Insuffisance hépatique
Diverses maladies du foie peuvent être associées à une carence en folates. Le degré d'insuffisance de la fonction hépatique semble avoir peu d'importance.

Poids
Des concentrations plasmatiques de folates sous-optimales ont été signalées chez des femmes obèses en âge de procréer, ce qui pourrait contribuer à augmenter le risque de malformations du tube neural.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études sur des modèles animaux ont suggéré que la supplémentation en acide folique pourrait favoriser la progression des cellules (pré)cancéreuses établies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé
Saccharose
Macrogol 4000
Acide stéarique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes : 24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Alu/PVC/PVdC/PVC) contenant 40 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ceres Pharmaceuticals NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Folavit 1 mg comprimés (plaquette) :
BE : BE570657
LU : 2020110309 • 0899851 : 1*40 cps. ss. blist.
Folavit 5 mg comprimés (plaquette) :
BE :: BE570675
LU : 2020110310 • 0899881 : 1*40 cps. ss. blist.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08/09/2020
Date de dernier renouvellement : 07/02/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 07/2025