SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Folavit 1 mg tabletten
Folavit 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Folavit 1 mg tabletten
Elke tablet bevat 1 mg foliumzuur.
Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 72,2 mg lactose (onder de vorm van monohydraat) en 8,3 mg sucrose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Folavit 5 mg tabletten
Elke tablet bevat 5 mg foliumzuur.
Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 68,4 mg lactose (onder de vorm van monohydraat) en 8,3 mg sucrose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Folavit 1 mg tabletten
Lichtgele of lichtgeel-oranje gespikkelde, ronde, biconvexe tablet van 7 mm met een breukstreep aan een zijde.
De tablet kan worden verdeeld in 2 gelijke doses.

Folavit 5 mg tabletten
Gele of geel-oranje gespikkelde, ronde, biconvexe tablet van 7 mm met een breukstreep aan een zijde.
De tablet kan worden verdeeld in 2 gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Folavit is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen.

- Vermindering van bijwerkingen bij patiënten die een behandeling met lage dosis methotrexaat krijgen voor reumatoïde artritis, psoriasis en inflammatoire darmaandoeningen.

- Preventie of behandeling van folaatdeficiëntie, die macrocytaire anemie kan veroorzaken. Folaatdeficiëntie gaat gepaard met verhoogde homocysteïnespiegels.
  Verschillende omstandigheden kunnen folaatdeficiëntie veroorzaken:
- Onvoldoende inname via de voeding (bv. ondervoeding bij ouderen)
- Malabsorptie (bv. coeliakie, bariatrische chirurgie, inflammatoire darmziekte, alcoholisme)
- Verhoogd gebruik (bv. zwangerschap, borstvoeding, hemolytische anemie)
- Verhoogd verlies (bv. hemodialyse)
- Inname van medicijnen (bv. bepaalde anti-epileptica, sulfasalazine, pemetrexed). Suppletie met foliumzuur vermindert de hematologische toxiciteit van pemetrexed.

- Preventie van neuraalbuisdefecten.
  Vrouwen met een hoog risico omvatten:
- Een eerdere zwangerschap getroffen door een neuraalbuisdefect of een vrouw of partner die zelf is getroffen door een neuraalbuisdefect
- Familiale voorgeschiedenis van neuraalbuisdefecten
- Gebruik van anti-epileptica
- Diabetes mellitus (type 1 en type 2)
- Obesitas
- Malabsorptie (bv. coeliakie, bariatrische chirurgie)
- Thalassemie of sikkelcelanemie
- Gebruik van sulfasalazine
- Gebruik van proguanil

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Vermindering van bijwerkingen tijdens een behandeling met lage dosis methotrexaat:
  5 tot 10 mg eenmaal per week (24u na methotrexaat inname, zie rubriek 4.5) of 1 mg per dag.
  Andere doseringsschema's kunnen gerechtvaardigd zijn.

- Preventie of behandeling van folaatdeficiëntie: 0,5-5 mg per dag; hogere doses kunnen nodig zijn bij sommige patiënten, bv. in geval van malabsorptie.
  Foliumzuur doses > 1 mg / dag moeten worden vermeden tijdens behandeling met bepaalde anti-epileptica (zie rubriek 4.4 en 4.5).

- Vermindering van bijwerkingen van pemetrexed behandeling: 1 mg per dag. Gedurende de zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed moeten ten minste vijf doses foliumzuur worden ingenomen (tenzij anders voorgeschreven) en de dagelijkse dosering moet worden voortgezet tijdens de volledige behandelingsduur en gedurende 21 dagen na de laatste dosis pemetrexed.

- Preventie van neuraalbuisdefecten bij vrouwen met een hoog risico: 5 mg per dag, op te starten ten minste 1 maand voor de conceptie en verder te zetten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

- Preventie van neuraalbuisdefecten bij vrouwen zonder een verhoogd risico: 0,5 mg per dag, op te starten ten minste 1 maand voor de conceptie en verder te zetten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Pediatrische patiënten

- Vermindering van bijwerkingen tijdens een behandeling met lage dosis methotrexaat: vergelijkbare doses als volwassenen.

- Preventie of behandeling van folaatdeficiëntie:
  - Pasgeborenen: eenmaal daags 50 µg foliumzuur
  - Kinderen jonger dan 1 jaar: 0,5 mg foliumzuur/kg eenmaal daags
  - Kinderen van 1 - 18 jaar: vergelijkbare doses als volwassenen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vitamine B12-tekort tenzij gelijktijdig een foliumzuurtekort kan worden gedocumenteerd en er voldoende hoeveelheden cobalamine worden toegediend. Foliumzuur mag nooit alleen worden gegeven bij de behandeling van pernicieuze anemie en andere condities van een vitamine B12-tekort (zie rubriek 4.4).
- Megaloblastaire anemie van onbekende oorsprong, tenzij vitamine B12-tekort kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met een maligne aandoening, tenzij preventie of behandeling van hematologische aandoeningen geassocieerd met folaatdeficiëntie worden aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Foliumzuurbehandeling kan een gelijktijdig vitamine B12-tekort of de ontwikkeling daarvan maskeren, omdat het de megaloblastaire anemie als gevolg van vitamine B12-tekort kan verhelpen. Het voorkomt echter geen verergering van neurologische symptomen, wat kan leiden tot onomkeerbare zenuwbeschadiging (zie rubriek 4.3).
- Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een folaatafhankelijke tumorziekte. Foliumzuursupplementen kunnen de groei van een reeds bestaande maligniteit verhogen (zie rubriek 4.3).
- Foliumzuursuppletie moet worden vermeden tijdens een behandeling met fluorouracil of de prodrugs ervan, omdat dit de toxiciteit van fluorouracil kan verhogen (zie rubriek 4.5).
- Foliumzuursuppletie moet worden vermeden tijdens een behandeling met raltitrexed, omdat dit mogelijk de werking van raltitrexed kan verstoren (zie rubriek 4.5).
- Foliumzuurdoses > 1 mg / dag moeten worden vermeden tijdens een behandeling met bepaalde anti-epileptica om verminderde controle van de aanvallen te voorkomen (zie rubriek 4.5), behalve ter preventie van neuraalbuisdefecten waarbij 5 mg/dag moet worden ingenomen.
- Folaatdeficiëntie ten gevolge van een hoge dosis methotrexaat (antitumoraal), pyrimethamine of trimethoprim (dihydrofolaat reductase inhibitoren) moet behandeld worden met folinezuur in plaats van foliumzuur (zie rubriek 4.5).
- Dit geneesmiddel bevat lactose en sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, sucrase-isomaltase-insufficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Foliumzuur kan de toxiciteit van fluorouracil (pyrimidine-analoog) en de prodrugs capecitabine en tegafur verhogen. Suppletie met foliumzuur moet worden vermeden. Anderzijds kan folinezuur therapeutisch worden gebruikt in combinatie met fluorouracil (prodrugs) als adjuvans (zie rubriek 4.4). In dit geval moet de dosis van het cytostatische geneesmiddel worden verlaagd.
- Foliumzuur kan de werking van raltitrexed verstoren. Suppletie met foliumzuur moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).
- Inname van bepaalde anti-epileptica kan subnormale folaatconcentraties in het serum veroorzaken (voornamelijk fenytoïne, fenobarbital en primidon, mogelijk ook carbamazepine en valproaat).
  Omgekeerd, als foliumzuursupplementen worden gegeven om folaatdeficiëntie te behandelen, kunnen de serumconcentraties van de anti-epileptica dalen, wat bij sommige patiënten leidt tot een verminderde controle van de aanvallen. Daarom moet een hoge dosis foliumzuursuppletie (> 1 mg / dag) worden vermeden en moeten de concentraties van de anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon, feneturide en carbamazepine) worden gecontroleerd als foliumzuursupplementen worden toegediend (zie rubriek 4.2). De doses anti-epileptica moeten indien nodig worden aangepast.
- Een hoge dosis foliumzuur (d.w.z. een doseringsschema van 5 tot 10 mg foliumzuur eenmaal per week) mag niet op dezelfde dag als methotrexaat worden ingenomen. In plaats daarvan moet het de dag na inname van methotrexaat worden ingenomen om mogelijke interferentie met de werkzaamheid van methotrexaat te vermijden (zie rubriek 4.2).
- Folaatantagonisten, waaronder hooggedoseerd (antitumoraal) methotrexaat, pyrimethamine en trimethoprim, kunnen hematologische toxiciteit veroorzaken als gevolg van folaatdeficiëntie. Toediening van folinezuur is de geschikte behandeling (zie rubriek 4.4).
- Behandeling met cholestyramine of colestipol kan de absorptie van foliumzuur verstoren en folaatdeficiëntie veroorzaken. Foliumzuursupplementen moeten minstens 1 uur vóór of 4-6 uur na toediening van cholestyramine of colestipol worden ingenomen.
- Behandeling met sulfasalazine kan folaatdeficiëntie veroorzaken.
- Chronisch alcoholisme kan folaatdeficiëntie veroorzaken.
- Gebruik van orale anticonceptiva kan een verlaagd folaatgehalte in het serum veroorzaken.
- Behandeling met triamtereen kan folaatdeficiëntie veroorzaken. Bovendien kunnen foliumzuur en triamtereen elkaars absorptie remmen.
- Foliumzuur kan de antidepressieve werking van fluoxetine versterken.
- Antibiotica kunnen de microbiologische assay voor foliumzuurconcentraties verstoren, wat kan leiden tot vals lage resultaten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen gevaren bekend voor het gebruik van foliumzuur tijdens de zwangerschap.
Zwangere vrouwen hebben hogere folaatvereisten die verband houden met de groei van foetaal en maternaal weefsel en de actieve overdracht van folaat naar de foetus.
Periconceptionele foliumzuursuppletie verlaagt het risico op een zwangerschap getroffen door een neuraalbuisdefect.

Borstvoeding
Foliumzuur wordt actief uitgescheiden in de moedermelk. De folaatconcentraties in de moedermelk blijven gehandhaafd ten nadele van de folaatreserves van de moeder en worden niet beïnvloed door een lage folaatinname door de moeder, tenzij vrouwen een ernstig folaatdeficiëntie hebben (zie rubriek 5.2). De folaatbehoefte verhoogt tijdens borstvoeding. Er zijn geen bijwerkingen bekend bij zuigelingen die borstvoeding kregen van moeders die foliumzuursupplementen innamen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen aanwijzingen dat foliumzuursuppletie een negatief effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Folavit heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn gevallen van overgevoeligheid voor foliumzuur, inclusief anafylactische reacties, gemeld.

Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in de literatuur (casusrapporten).
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1 / 10), vaak (≥1 / 100, <1/10), soms (≥1 / 1.000, <1/100), zelden (≥1 / 10.000, < 1 / 1.000), zeer zelden (<1 / 10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anaphylactische reactie
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Nausea, braken, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Fixed eruption, rash, pruritis, erytheem, urticaria, gezichtsangio-oedeem

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld en hebben voornamelijk betrekking op de huid, hoewel gastro-intestinale stoornissen als onderdeel van de overgevoeligheidsreactie in sommige gevallen zijn opgetreden. Anafylactische reactie na inname van foliumzuur is ook gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Overdosering veroorzaakt over het algemeen geen symptomen. Zelfs bij doses tot 15 mg per dag zijn er geen onderbouwde meldingen van bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antianemische preparaten - Foliumzuur en derivaten, ATC-code: B03BB01.

Werkingsmechanisme
Foliumzuur (vitamine B9) wordt in het lichaam omgezet in de biologisch actieve vorm van folaat. Folaten fungeren als cofactoren voor enzymen die betrokken zijn bij talrijke één-koolstofoverdrachtsreacties belangrijk voor de synthese van RNA en DNA (vorming van purinenucleotiden en thymidylaat), aminozuurinterconversies (bv. omzetting van homocysteïne in methionine) en het methyleringsproces (productie van de universele methyldonor S-adenosylmethionine). Verschillende folaatvormen zijn betrokken bij specifieke reacties.

Farmacodynamische effecten
Folaat is belangrijk voor de celdeling en de weefselgroei. Daarom heeft folaatdeficiëntie een negatieve invloed op snel prolifererende weefsels zoals beenmerg, wat resulteert in een verminderde productie van bloedcellen. Folaatdeficiëntie kan macrocytaire megaloblastaire anemie veroorzaken. S-adenosylmethionine doneert zijn methylgroep aan methyltransferasen voor een breed scala aan substraten (bv. DNA), die allemaal regulatoren zijn van belangrijke fysiologische processen.
Folaatdeficiëntie resulteert in een verhoging van de homocysteïnespiegels in het plasma en onvoldoende productie van S-adenosylmethionine met mogelijke vermindering van sommige methyleringsprocessen. Folaatdeficiëntie tijdens de vroege zwangerschap verhoogt het risico op neuraalbuisdefecten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Foliumzuur wordt snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, voornamelijk ter hoogte van het duodenum en jejunum. Geschat wordt dat voedingsfolaten ongeveer de helft van de biologische beschikbaarheid van foliumzuur hebben. Foliumzuurabsorptie omvat actief transport. Na opname in de darmcellen wordt foliumzuur gereduceerd en gemethyleerd voordat het in de bloedbaan komt. Foliumzuur bereikt de poortader ook in ongewijzigde vorm, waarbij reductie en methylering pas plaatsvinden wanneer het de lever bereikt. Passieve diffusie over het celmembraan is beperkt en komt alleen voor bij hoge doses. In mindere mate wordt foliumzuur ook opgenomen in de dikke darm, en er wordt gesuggereerd dat het significant kan bijdragen aan de totale folaatopname.

Distributie
De overheersende vorm van folaat in de circulatie is 5-methyltetrahydrofolaat. Het is voornamelijk gebonden aan albumine. De belangrijkste opslagplaats van folaat bevindt zich in de lever. Het transport van folaat naar lichaamsweefsels vereist de betrokkenheid van folaattransporters. Folaat passeert de bloed-hersenbarrière, het wordt over de placenta getransporteerd en uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie
Foliumzuur wordt gereduceerd en gemethyleerd tot 5-methyltetrahydrofolaat in de lever, dat vervolgens naar de gal wordt getransporteerd en uitgescheiden om via de darmen te worden gereabsorbeerd (enterohepatische cyclus).
De interconversie tussen verschillende folaatvormen vindt plaats via het door folaat gemedieerde één-koolstof metabolisme.

Eliminatie
Foliumzuurmetabolieten worden in de urine uitgescheiden en een teveel aan folaat ten opzichte van de lichaamsbehoeften wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De eliminatie vindt ook plaats via de faeces.
Foliumzuur wordt geëlimineerd door hemodialyse.
Folaat wordt uitgescheiden via de moedermelk. Foliumzuursuppletie bij lacterende vrouwen met een gevarieerd voedingspatroon heeft geen invloed op de folaatconcentratie in de moedermelk, terwijl suppletie bij vrouwen met ernstige folaatdeficiëntie de folaatconcentratie in de moedermelk verhoogt, zelfs voordat enige verbetering in de folaatstatus van de moeder wordt waargenomen (zie rubriek 4.6).

Genetisch polymorfisme
De C677T-variant in het gen dat codeert voor methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR) is de meest bekende genetische factor die de folaatstatus beïnvloedt. MTHFR zet 5,10-methyleentetrahydrofolaat om in 5-methyltetrahydrofolaat via een onomkeerbare reactie. Homozygositeit voor het T-allel wordt geassocieerd met verminderde enzymactiviteit (tot 70% lager), ongeveer 20-25% lagere serumfolaat en hogere totale homocysteïneconcentraties in het plasma vergeleken met het 677CC-genotype. De prevalentie van MTHFR C677T-polymorfisme varieert afhankelijk van de etniciteit en geografische regio.

Nierinsufficiëntie
Chronische nierziekte kan in verband worden gebracht met folaatdeficiëntie en hyperhomocysteïnemie, vooral bij dialysepatiënten. Foliumzuur wordt geëlimineerd door hemodialyse.

Leverinsufficiëntie
Verschillende leveraandoeningen kunnen worden geassocieerd met folaatdeficiëntie. De graad van leverfunctiestoornis lijkt van weinig betekenis te zijn.

Gewicht
Suboptimale plasmafolaatconcentraties zijn gemeld bij vrouwen met obesitas in de vruchtbare leeftijd, wat mogelijk kan bijdragen aan het verhogen van het risico op neuraalbuisdefecten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies in diermodellen suggereerden dat foliumzuursuppletie de progressie van reeds aanwezige (pre) kankercellen kan bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Gepregelatineerd zetmeel
Sucrose
Macrogol 4000
Stearinezuur
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen : 24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (Alu/PVC/PVdC/PVC) met 40 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Folavit 1 mg tabletten (blisterverpakking): BE570657
Folavit 5 mg tabletten (blisterverpakking): BE570675

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 08/09/2020
Datum van laatste verlenging: 07/02/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst : 07/2025