

1.3.1	Folic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Tifol 0,4 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,4 mg folne kisline.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

- laktoza: 42,5 mg/tableto
- kinolinsko rumeno (E104): 0,013 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so rumene barve, okrogle, rahlo izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za preprečevanje pomanjkanja folne kisline pri ženskah, ki načrtujejo zanositev, in nosečnicah, z namenom preprečevanja napak pri zapiranju nevralne cevi novorojenčka (kot npr. spina bifida).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Ženske, ki načrtujejo zanositev, vzamejo 1 tableto na dan po obroku. Tablete začnejo jemati 3 mesece pred načrtovano zanositvijo in jih jemljejo vsaj do konca 3. meseca nosečnosti.
- Ženske, ki so jemale peroralne kontraceptive in načrtujejo zanositev, vzamejo 1 do 2 tableti na dan po obroku. Tablete začnejo jemati 3 mesece pred načrtovano zanositvijo in jih jemljejo vsaj do konca 3. meseca nosečnosti.
- Nosečnice vzamejo 1 tableto na dan po obroku. Tablete začnejo jemati čim prej po zanositvi in jih jemljejo vsaj do konca 3. meseca nosečnosti.

Zaradi slabe absorpcije folatov nosečnice s hrano ne dobijo dovolj folne kisline, zato jim priporočamo, da tablete Tifol jemljejo vso nosečnost, razen če že jemljejo multivitaminske dodatke, ki v dnevnem odmerku vsebujejo 0,4 mg folne kisline.

Pediatrična populacija

Ustreznih indikacij za uporabo zdravila Tifol pri otrocih ni.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Tableto naj bolnik vzame s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Megaloblastna anemija, ki je posledica pomanjkanja vitamina B₁₂ (npr. pri vegetarijancih in starejših ljudeh).

1.3.1	Folic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba zdravilo prenehati jemati.

Nepojasnjena megaloblastna anemija se ne sme zdraviti le s folno kislino brez dodajanja vitamina B₁₂, saj to lahko povzroči pomanjkanje vitamina B₁₂ in poslabšanje nevrološke simptomatike.

Zdravilo Tifol je primerno tudi za bolnice s sladkorno boleznijo, ker ne vsebuje sladkorja.

Pediatrična populacija

Zdravilo ni namenjeno otrokom.

Zdravilo Tifol vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo Tifol vsebuje kinolinsko rumeno (E104), ki lahko povzroči alergijske reakcije. Lahko ima neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno jemanje folne kisline in nekaterih antiepileptikov (npr. fenitoin, primidon) lahko zmanjša učinek slednjih.

Peroralni kontraceptivi, tuberkulostatiki, antagonisti folne kisline (aminopterin, metotreksat, pirimetamin, sulfasalazin in alkohol zmanjšujejo koncentracijo folatov v krvi.

Sočasno jemanje fluorouracila z visokimi odmerki folne kisline lahko poveča toksičnost fluorouracila in vodi v pojav resnih stranskih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Tifol je namenjeno nosečnicam. Folna kislina ni teratogena.

Dojenje

Med dojenjem folna kislina prehaja v mleko in zadošča dojenčkovim dnevnim potrebam po tem vitaminu.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tifol nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Tifol, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	redki	zelo redki	neznan pogostnost
Preiskave		znižan serumski vitamin B ₁₂ *	
Bolezni imunskega	alergijska		anafilaktična

1.3.1	Folic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

sistema	reakcija**		reakcija
---------	------------	--	----------

*Dolgotrajno jemanje folne kisline zmanjša zalogo vitaminov B₁₂ zaradi povečane biosintezne poti iz monocisteina prek 5-metiltetrahidrofolata v metionin, ki hkrati predstavlja regeneracijo tetrahidrofolata.

**Kažejo se kot eritem, kožni izpuščaji, slabost in oteženo dihanje zaradi bronhospazma.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zelo veliki odmerki folne kisline (15 mg/dan) lahko povzročijo prebavne motnje (navzeo, napenjanje v želodcu, flatulenco, grenak okus v ustih).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, folna kislina in njeni derivati.
Oznaka ATC: B03BB01.

Folati sodelujejo v sintezi metilnih skupin in pri prenosu enostavnih ogljikovih skupin v nukleotide DNK in RNK. Folna kislina, ki je vitamin skupine B, je esencialna za pretvorbo nekaterih aminokislin in sintezo DNK. Pomanjkanje folne kisline lahko povzroči megaloblastno anemijo. V nosečnosti se zaradi razvoja in hitre rasti ploda poveča potreba po folatih. Če teh ni dovolj, se zmanjšata sinteza DNK, ki je potrebna za mitoze, ter sinteza metiliranih beljakovin, lipidov in mielina. Pomanjkanje folne kisline lahko povzroči tudi motnje v presnovi metionina s posledično homocisteinemijo. Ta motnja pri materi v zgodnji nosečnosti lahko povzroči anomalijo nevrnalne cevi pri novorojenčku. Večje tveganje za anomalijo nevrnalne cevi je pri dojenčkih mater z manj aktivno gensko različico encima N⁵,N¹⁰-metilentetrahidrofolat reduktaze. Pri ženskah, ki so rodile otroka z anomalijo nevrnalne cevi, so ugotovili manjšo koncentracijo folatov v krvi. Med drugimi mehanizmi navajajo veliko koncentracijo homocisteina pri teh ženskah.

Telo folne kisline ne tvori samo, dobi jo s hrano. Dnevne potrebe po folatih so 150 µg, med nosečnostjo pa so večje. Z jemanjem folne kisline pred zanositvijo in v začetku nosečnosti se možnost za nastanek anomalij nevrnalne cevi pri novorojenčkih zmanjša.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

1.3.1	Folic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Absorpcija

Iz proksimalnega dela tankega črevesa se absorbira od 70 do 80 % peroralnega odmerka folne kisline.

Porazdelitev

Folna kislina prehaja v plazmo in zunajcelično tekočino ter se koncentrira v cerebrovaskularni tekočini in jetrih. V plazmi se slabo veže na albumine. Folati prehajajo v mleko.

Biotransformacija

Folna kislina vstopa v enterohepatični obtok in celice ter reducira dihidrofolat v tetrahidrofolat.

Izločanje

Po zaužitju priporočenega odmerka folne kisline se je okoli 4 do 5 µg na dan izloči s sečem. Če odmerek povečamo, se je s sečem izloči več.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Študije akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost folne kisline pri laboratorijskih živalih. Vrednosti LD₅₀ pri miših so bile 10 g/kg po peroralnem dajanju in od 85 mg/kg do 330 mg/kg po intraperitonealnem dajanju (odvisno od spola in seva). Pri nekaterih sevih so ugotovili konvulzije, ataksijo in splošno oslabeledost ter akutno nekrozo ledvičnih tubulov.

Enkratno intraperitonealno dajanje folne kisline podganam (od 100 mg/kg do 250 mg/kg) je povzročilo od odmerka odvisno povečanje teže ledvic, vsebnosti vode in beljakovin ter poškodbo tubulov. Pri miših so enkratni intraperitonealni odmerki folne kisline povzročili poškodbo ledvic, povečanje ledvične teže in indukcijo ornitin dekarboksilaze.

Večkratno intravensko dajanje folne kisline mišim in podganam v odmerkih od 75 do 250 mg/kg od 3 do 48 tednov je povzročilo poškodbe ledvic, povišane so bile vrednosti uree, kreatinina in volumen urina.

Pomanjkanje folne kisline v hrani brejih miši, podgan in hrčkov povzroči zmanjšanje teže plodov in poveča število mrtvih plodov, prav tako se lahko poveča pogostost okvar zarodkov. Dodatek folne kisline brejim samicam zmanjša pogostost nastanka okvar nevrnalne cevi pri mladičih. Zaščitni učinek folne kisline naj bi bil posledica interakcije z metabolizmom metionina.

Študije mutagenosti niso potrdile mutagene aktivnosti folne kisline. Prav tako ni podatkov o karcinogenem delovanju, medtem ko so številne študije pokazale antikarcinogeno učinkovanje folne kisline.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

uprašena celuloza (E460)
laktoza monohidrat
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
kinolinsko rumeno (E104)

1.3.1	Folic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 15 filmsko obloženih tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC folija): 60 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 15 filmsko obloženih tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/01529/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 9. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 10. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 7. 2018