

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOLSAN 5mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Folsäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 72 mg Lactose-Monohydrat und 8,3 mg Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbe, runde Tabletten mit Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Folsäuremangelzustände, die diätetisch nicht behoben werden können.
- Therapie der durch Folsäuremangel bedingten Homocysteinämie.
- Perikonzeptionell zur Sekundärprophylaxe eines Neuralrohrdefekts beim Neugeborenen.
- Perikonzeptionell zur Primärprophylaxe eines Neuralrohrdefekts beim Neugeborenen bei Patientinnen unter Antiepileptikatherapie.

Die Therapie der Homocysteinämie ausschließlich mit Folsäure darf nur erfolgen, wenn ein Vitamin B12-Mangel ausgeschlossen worden ist und gewährleistet werden kann, dass im Laufe der Therapie kein Vitamin B12-Mangel auftritt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur oralen Einnahme.

Dosierung

Bei Folsäuremangelzuständen:

1-3 x täglich 1 Tablette

Bei Homocysteinämie:

1-2 x täglich 1 Tablette

Zur Sekundärprophylaxe eines Neuralrohrdefektes:

1 x täglich 1 Tablette ab etwa 4 Wochen vor bis 12 Wochen nach der Konzeption

Zur Primärprophylaxe eines Neuralrohrdefektes unter Antiepileptikatherapie:

1 x täglich 1 Tablette ab etwa 4 Wochen vor bis 12 Wochen nach der Konzeption unter sorgfältiger Überwachung der Antikonvulsivaspiegel (siehe auch Abschnitt 4.5)

Schwangerschaft und Stillzeit:

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte die Dosierung 5 mg Folsäure pro Tag nicht überschreiten, da die Sicherheit bei höheren Dosen nicht gewährleistet ist (siehe auch Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche:

Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Therapiedauer von Folsäuremangel und Homocysteinämie:

Die Dauer der Behandlung ist von dem Ausmaß des Folsäuremangels abhängig und richtet sich nach dem klinischen Bild und gegebenenfalls nach den entsprechenden labordiagnostischen Parametern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Megaloblasten-Anämie infolge eines isolierten Vitamin B₁₂-Mangels (z.B. infolge Mangels an Intrinsic Factor) ohne gleichzeitige Vitamin B₁₂-Therapie.

Megaloblasten-Anämie unklarer Genese, solange ein Vitamin B₁₂-Mangel nicht ausgeschlossen ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auch bei lebensbedrohlicher Megaloblasten-Anämie muss wegen der Gefahr irreversibler neurologischer Störungen vor Therapiebeginn die Diagnose eines eventuellen Vitamin B₁₂-Mangels ausgeschlossen werden (Sicherstellung von Serum- und Erythrozytenproben und Bestimmung des Vitamin B₁₂-Gehaltes).

Folsan ist zur Folsäuresubstitution bei Behandlung mit Folsäure-Antagonisten (z.B. Methotrexat) im Rahmen einer Chemotherapie nicht angezeigt, weil durch den Antimetaboliten die Reduktion zur aktiven Tetrahydrofolsäure blockiert wird. In diesen Fällen ist die Gabe von Calciumfolinat angezeigt.

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder bei Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Die Tabletten enthalten Sucrose. Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

1 Tablette enthält ca. 0,003 BE. Diese Menge ist für Diabetiker vernachlässigbar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung bestimmter Antikonvulsiva (Phenytoin, Primidon) kann zu einem Folsäuremangel führen, andererseits kann die gleichzeitige Gabe von Folsäure die Antikonvulsivaspiegel senken und so die Krampfbereitschaft erhöhen. Eine Folsäuresubstitution sollte in diesen Fällen unter sorgfältiger Überwachung der Antikonvulsivaspiegel erfolgen.

Bei Gabe hoher Dosen kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Folsäure und gleichzeitig verabreichte Folsäureantagonisten, wie z.B. Chemotherapeutika (Trimethoprim, Proguanil, Pyrimethamin) und Zytostatika (Methotrexat), gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen.

Zusammen mit 5-Fluorouracil verabreicht, können hohe Dosen Folsan 5 mg Tabletten zu schweren Durchfällen führen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Sulfasalazin kann die Resorption von Folsäure reduzieren.

Chloramphenicol kann das Ansprechen auf die Behandlung mit Folsan 5 mg - Tabletten verhindern und sollte deshalb nicht an Patienten mit schweren Folsäuremangelerscheinungen verabreicht werden..

Orale Kontrazeptiva können durch Resorptionshemmung einen Folat-Mangel verursachen.

Da sowohl Folsäure als auch Vitamin B₁₂ einen Retikulozytenanstieg im Blut bewirken, kann die Gabe eines der beiden Vitamine unter Umständen den Mangel des anderen maskieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Obwohl keine Risiken bekannt sind, sollten Folsan - Tabletten nur bei nachgewiesenem Folsäuremangel bzw. bei (Hyper-)homocysteinämie der Mutter angewendet werden sowie bei bestehendem Risiko für einen Neuralrohrdefekt (z.B. bereits eine Schwangerschaft mit Neuralrohrdefekt, Einnahme bestimmter Antiepileptika).

Kontrollierte Studien an Schwangeren mit Tagesdosen bis 5 mg Folsäure haben keine Hinweise auf Schädigungen des Embryos oder Fetus ergeben. Folsäure-Supplementierung kann das Risiko von Neuralrohrdefekten vermindern.

Da die Sicherheit bei einer höheren Dosierung nicht gewährleistet ist, wird eine Dosierung von mehr als 5mg Folsäure pro Tag in der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Stillzeit:

Folsäure wird aktiv in die Muttermilch ausgeschieden. Folsäure zeigte keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder von behandelten Müttern, jedoch sollte eine Dosierung von mehr als 5mg Folsäure pro Tag nicht überschritten werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Folsan 5 mg Tabletten haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100 <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000 <1/100
Selten	≥1/10.000 1/1.000
Sehr selten	<1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: allergische Reaktion und anaphylaktische Reaktion, z. B. Erythem, Pruritus, Bronchospasmus, Übelkeit oder anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen:

Selten: Schlafstörungen, Erregung oder Depression bei sehr hohen Dosierungen;

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Selten: gastrointestinale Störungen bei sehr hohen Dosen;

Bei gleichzeitiger Gabe von 5-Fluorouracil können hohe Folsäuredosen zu Schleimhautschädigungen (z.B. in Form von schweren Durchfällen) führen (vgl. auch Abschnitt 4.5).

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Eine Folsäure-Überdosierung äußert sich nach chronischer Gabe sehr hoher Dosen (über 15 mg Folsäure pro Tag über mehr als 4 Wochen) in folgenden Symptomen: bitterer Geschmack, Appetitlosigkeit, Nausea, Flatulenz, Alpträume, Erregung und Depression. Unter antiepileptischer Therapie (vor allem mit Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon) kann die Häufigkeit und Stärke epileptischer Anfälle zunehmen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, Folsäure und Derivate, ATC-Code: B03BB01

Folsäure (Acidum folicum, Vitamin B₁₁) gehört zur Gruppe der B-Vitamine und hat eine zentrale Bedeutung für den Intermediärstoffwechsel aller lebenden Zellen. Für eine normale Hämatopoese ist sie unbedingt erforderlich. Vom gesunden Menschen wird Folsäure normalerweise in ausreichender Menge mit der Nahrung aufgenommen. Die in der Nahrung üblicherweise enthaltenen Folate (Polyglutamate) werden jedoch schlechter resorbiert (40 %) als kristalline Folsäure (80 %). Folsäurereiche Nahrungsmittel sind Leber, Nieren, Hefe, Nüsse und grünes Gemüse (insbesondere Broccoli). Durch Kochen wird Folsäure rasch zerstört.

Folsäure ist nicht als solche wirksam, sondern wird vorwiegend in der Leber zur aktiven Tetrahydrofolsäure reduziert und dient als Carrier von C₁-Gruppen. Eine unzureichende Folsäureversorgung führt zu einer Störung des Methioninstoffwechsels und zu einer Anhäufung des athero- und thrombogenen Metaboliten Homocystein. Homocystein ist eine Aminosäure, die nicht zum Aufbau von Körpereiwissen verwendet wird. Von einer (Hyper-)homocysteinämie spricht man ab Homocysteinplasmawerten $\geq 15 \mu\text{M/l}$. Diese wird als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose und thromboembolische Ereignisse (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall) angesehen.

Außerdem dürfte eine Störung des Methioninstoffwechsels mit Homocysteinämie der Mutter in der Frühschwangerschaft direkt für die Ausbildung von Neuralrohrdefekten beim Neugeborenen (z.B. Anencephalie, Spina bifida) verantwortlich sein. Neuralrohrdefekte entstehen, wenn der Schluss der Neuralrinne (ca. 22.-32. Tag post conceptionem) unterbleibt. Durch perikonzeptionelle Folsäuregabe kann sowohl das Risiko für das primäre Auftreten als auch das Wiederholungsrisiko eines Neuralrohrdefektes gesenkt werden.

Ein erhöhter Homocysteinwert kann durch ausreichende Folsäuregabe auch dann abgesenkt werden, wenn kein Folsäuremangel messbar ist (z.B. bei Niereninsuffizienz).

Bei den erblichen Homocystinurien mit Homocysteinwerten im Plasma bis 400 $\mu\text{M/l}$, bei denen Defekte von Enzymen, die in den Methioninstoffwechsel eingeschaltet sind, vorliegen, ist eine unkontrollierte Folsäuregabe nicht indiziert. Eine Therapie (unter anderem mit Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure) hat sich nach dem jeweiligen Enzymdefekt zu richten.

Bei Folsäure-Mangelzuständen kann es zur Entwicklung folgender Krankheitsbilder kommen:

- a) Megaloblastenanämie
(nur durch Bestimmungen von Folsäure und Cobalaminen im Blutplasma und eventuell in den Erythrozyten von der durch Vitamin B₁₂-Mangel hervorgerufenen Megaloblastenanämie unterscheidbar).
- b) Neurologische und psychiatrische Störungen
(Hirnorganisches Syndrom, Störungen der Pyramidenbahn, Neuropathie).

c) Schleimhautveränderungen.

Hauptsächliche Ursachen des klinisch-chemisch gesicherten Folsäuremangels sind:

1. Mangel- oder Fehlernährung bei chronischem Alkoholismus, therapieresistentem Malabsorptionssyndrom, nach Resektion des oberen Dünndarms, bei vermindertem enterohepatischem Kreislauf, bei Dauerhämodialyse
2. Gesteigerter Bedarf bei Erkrankungen mit hoher Zellumsatzrate oder chronischem Blutverlust, oder während Schwangerschaft und Laktation
3. Als Folge einer Therapie mit Antikonvulsiva wie Phenytoin, Primidon und andere

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Folsäure wird hauptsächlich aus dem proximalen Teil des Dünndarms rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung:

Nach der Resorption liegt Folsäure als 5-Methyltetrahydrofolat in hohem Ausmaß gebunden an Plasmaprotein vor. Folsäure wird im Gewebe, vorwiegend in der Leber, gespeichert und wird auch im Liquor cerebrospinalis angereichert.

Elimination:

Folsäure unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf und wird als B-Vitamin hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Wie bei allen B-Vitaminen kommt es nach Verabreichung höherer Folsäuremengen proportional zu einer vermehrten renalen Ausscheidung.

Folsäure gelangt in die Muttermilch.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Chronische Toxizitätsstudien über Folsäure am Tier liegen nicht vor.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In physiologischen Dosierungen sind keine mutagene Effekte zu erwarten.

Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potential von Folsäure liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Macrogol 4000
Stearinsäure
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat
Sucrose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al Blisterpackungen zu 20, 60 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 17.266

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.11.1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.12.2012

10. STAND DER INFORMATION

11.2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.