

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Natafol 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 5 mg folatne kiseline u obliku hidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

1 tableta sadrži 42,23 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Žute, okrugle, bikonveksne neobložene tablete s urezom s jedne strane, promjera približno 6,3 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

1. Za liječenje megaloblastične anemije s manjkom folatne kiseline uslijed pothranjenosti, sindroma malapsorpcije (kao što je celijakija ili spru) i povećanog iskorištavanja kao npr. u trudnoći i kroničnim hemolitičkim stanjima.
2. Za profilaksu deficita folata uzrokovanog lijekovima iz skupine antiepileptika, npr. fenitoina, fenobarbitala i primidona ili iz skupine antagonista folatne kiseline (vidjeti dio 4.5.).
3. Za profilaksu deficita folata u kroničnim hemolitičkim stanjima ili pri bubrežnoj dijalizi.
4. Za profilaksu defekta neuralne cijevi fetusa u žena koje planiraju trudnoću, a koje su u rizičnoj skupini, uključujući žene koje već imaju djecu s defektom neuralne cijevi ili žene koje su izložene lijekovima s poznatim suprimirajućim djelovanjem na folatnu kiselinu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik će odlučiti o točnom doziranju prilagođenom individualnim potrebama, u skladu s kliničkim statusom i s obzirom na prehranu, mogući utjecaj lijekova koji se istodobno uzimaju i druge čimbenike koji utječu na razinu folatne kiseline u serumu.

Odrasli (uključujući starije osobe)

U liječenju megaloblastične anemije uzrokovane deficitom folata: 5 mg dnevno tijekom 4 mjeseca; do 15 mg dnevno može biti potrebno kod malapsorpcijskih stanja.

Za profilaksu deficita folata uzrokovanog lijekovima: 5 mg dnevno.

Za profilaksu deficita folata u kroničnim hemolitičkim stanjima ili pri bubrežnoj dijalizi: 5 mg svakih 1 - 7 dana ovisno o osnovnoj bolesti.

Za prevenciju defekta neuralne cijevi u fetusa u žena koje su u rizičnoj skupini: 5 mg dnevno, započeti najmanje 3 mjeseca prije začeća i nastaviti tijekom prva tri mjeseca trudnoće.

Pedijatrijska populacija

Natafol 5 mg tablete se ne smiju davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina zbog nedostatnih podataka o primjeni u ovoj skupini bolesnika.

Posebne populacije

Nisu potrebne prilagodbe doze u starijih osoba ili bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete se mogu uzimati neovisno o obrocima s dovoljno tekućine.

Trajanje primjene

Trajanje liječenja ovisi o uzroku nedostatka folatne kiseline i uspješnosti liječenja.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dugotrajna terapija folatima je kontraindicirana u bilo kojeg bolesnika s neliječenim deficitom kobalamina. To može biti neliječena perniciozna anemija ili drugi uzrok deficita kobalamina, uključujući dugotrajno vegetarijanstvo. U starijih osoba, prije dugotrajne terapije folatima, potrebno je napraviti test apsorpcije kobalamina. Folat koji se takvim bolesnicima daje 3 mjeseca ili dulje je precipitirao kobalaminsku neuropatiju. Kratki ciklusi uzimanja folata nisu štetni.
- Folatna kiselina se nikada ne smije davati samostalno u liječenju Addisonove perniciozne anemije i drugih stanja deficita vitamina B₁₂, jer može ubrzati početak subakutne kombinirane degeneracije leđne moždine (vidjeti dio 4.4.).
- Ne smije se koristiti samostalno kod nedijagnosticirane megaloblastične anemije, uključujući u dojenčadi, kod perniciozne anemije ili makrocitne anemije nepoznate etiologije, osim ako se primjenjuje s odgovarajućim količinama hidroksokobalamina.
- Folatna kiselina se ne smije primjenjivati kod maligne bolesti, osim u slučajevima komplikacija vezanih uz megaloblastičnu anemiju uzrokovanu manjkom folata.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s deficitom vitamina B₁₂ ne smiju se liječiti folatnom kiselinom, osim ako se primjenjuje s odgovarajućim količinama hidroksokobalamina, jer može maskirati to stanje, a subakutno ireverzibilno oštećenje živčanog sustava će se nastaviti. Deficit vitamina B₁₂ može se javiti zbog nedijagnosticirane megaloblastične anemije, uključujući i onu koja se javlja tijekom ranog djetinjstva, pernicioznu anemiju ili makrocitnu anemiju nepoznatog uzroka, ili zbog drugih uzroka deficita kobalamina, uključujući dugotrajno vegetarijanstvo (vidjeti i dio 4.3.).

Folatna kiselina se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji mogu imati tumore ovisne o folatima.

Ovaj lijek nije indiciran u žena koje nemaju povećan rizik za trudnoću povezanu s razvojem defekta neuralne cijevi, budući da se u tih žena preporučuje primjena nižih doza folatne kiseline.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Između fenitoina i folata postoji specifična interakcija, tako da kronična primjena fenitoina uzrokuje deficit folata. Korekcija deficita folata smanjuje koncentraciju fenitoina u plazmi s potencijalnim

gubitkom kontrole napadaja. Slične, ali manje izražene interakcije postoje i s drugim antiepilepticima, uključujući natrijev valproat, karbamazepin i barbiturate (npr. fenobarbital i primidon).

Sulfasalazin može smanjiti apsorpciju folatne kiseline.

Antibakterijski lijekovi - kloramfenikol i kotrimoksazol mogu djelovati na metabolizam folata. Kloramfenikol može ometati odgovor na liječenje folatnom kiselinom i stoga se ne smije davati bolesnicima s teškim znakovima nedostatka folatne kiseline.

Uz primjenu visokih doza, ne može se isključiti da folatna kiselina i istodobno primijenjeni antagonisti folatne kiseline, npr. kemoterapeutici (trimetoprim, pirimetamin) i citostatici (metotreksat), mogu međusobno inhibirati svoje učinke.

Kod istodobne primjene s 5-fluorouracilom, visoke doze folatne kiseline mogu dovesti do povećanja toksičnosti fluorouracila te dovesti do teških proljeva (vidjeti također dio 4.8.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iako ne postoje poznati rizici kod primjene folatne kiseline u trudnoći, Natafol treba primjenjivati samo u slučajevima potvrđenog nedostatka folatne kiseline u majke ili ako postoji rizik od defekta neuralne cijevi (npr. prethodna trudnoća s defektima neuralne cijevi, uporaba određenih oralnih antiepileptika).

Nedostatak folatne kiseline izazvan neliječom ili abnormalni metabolizam folata, povezan je s pojavom urođenih mana i nekih defekata neuralne cijevi. Ometanje metabolizma folatne kiseline ili nedostatak folata, izazvan lijekovima kao što su antikonvulzivi i neki antineoplastici, rano u trudnoći rezultira urođenim anomalijama.

Dojenje

Folatna kiselina se aktivno izlučuje u majčino mlijeko. Razine folatne kiseline u kolostrumu su relativno niske, ali kako laktacija napreduje, koncentracije vitamina rastu. Nisu zabilježeni štetni učinci u dojenčadi čije su majke dobivale folatnu kiselinu. Ne smije se prekoračiti preporučena dnevna doza (vidjeti dio 4.2.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Natafol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i dalje su navedene prema učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji probavnog sustava rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)	Anoreksija, mučnina, abdominalna distenzija i flatulencija
Poremećaji imunološkog sustava rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)	Alergijske reakcije koje uključuju eritem, osip, svrbež, urtikariju i dispneju
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Anafilaktičke reakcije (uključujući šok)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antianemici, folatna kiselina i derivati, ATK oznaka: B03BB01

Mehanizam djelovanja

Folatna kiselina dio je koenzima uključenih u određene transmetilacijske procese, uključujući sintezu deoksiribonukleinske i ribonukleinske kiseline. Folatna kiselina pripada vitaminima B skupine i neophodna je za normalno stvaranje i sazrijevanje crvenih krvnih stanica. U organizmu se reducira u tetrahidrofolat, koenzim aktivan u nekoliko metaboličkih procesa i proizvodi hemopoetski odgovor kod nutritivnih megaloblastičnih anemija (vidjeti u dijelu 4.4. upozorenje o potrebi istodobne primjene s hidroksikobalaminom).

Nedostatak folatne kiseline je jedan od uzroka megaloblastične anemije. Nedostatak folatne kiseline u trudnica može dovesti do defekta neuralne cijevi djeteta. Deficit folata pogađa sve stanične funkcije, a najvažnije je da reducira sposobnost organizma da obnovi oštećena tkiva i omogući rast novih stanica.

Koristi se u liječenju i prevenciji deficita folata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Folatna kiselina se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, uglavnom iz proksimalnog dijela tankog crijeva. Folati iz hrane (poliglutamati) se dvostruko slabije apsorbiraju u odnosu na kristaliničnu folatnu kiselinu. Folatni poliglutamati iz hrane u velikoj se mjeri dekonjugiraju i reduciraju u crijevima s dihidrofolat-reduktazom u 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF). Folatna kiselina primijenjena kao lijek ulazi u portalnu cirkulaciju uglavnom nepromijenjena, jer je slabi supstrat za redukciju dihidrofolat-reduktazama.

Distribucija

Distribuirana se putem portalne cirkulacije. Folatna kiselina je prisutna kao 5-MTHF koji je snažno vezan za proteine plazme. Folatna kiselina je pohranjena u jetri; također se aktivno nakuplja u cerebrospinalnoj tekućini. Folatna kiselina se distribuira i u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Folatna kiselina primijenjena kao lijek pretvara se u metabolički aktivni oblik 5-MTHF u plazmi i jetri. Folatna kiselina podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji.

Eliminacija

Metaboliti folata izlučuju se urinom, a višak folata (u odnosu na potrebe organizma) izlučuje se u nepromijenjenom obliku u urinu. Folatna kiselina uklanja se hemodijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pojedina ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost ovisnu o primijenjenoj dozi. Neka ispitivanja plodnosti pokazala su učinkovitost folatne kiseline u obnavljanju plodnosti kod neplodnosti izazvane adeninom kod muških kunića.

Folatna kiselina nije mutagena. Velike doze kod štakora i kunića (100 mg/kg naviše) uzrokovale su precipitaciju kristala folata u neuralnim tubulima, posebice proksimalnim tubulima i u uzlaznom kraku Henleove petlje. Nakon nekroze tubula uslijedio je oporavak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalična
Laktoza hidrat
Škrob, kukuruzni
Magnezijev stearat
Silicijev dioksid, koloidni bezvodni

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister Alu-PVC/PVDC (bijeli neprozirni), u kutiji.
Veličina pakiranja: 30 tableta

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-961708131

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. travnja 2025.