

MONOGRAPHIE DE PRODUITS



Supplément vitaminique-minéral en comprimés
pour usage prénatal et postpartum

DIN 02246067



Supplément vitaminique-minéral en comprimés
à dose élevée d'acide folique pour usage prénatal

DIN 02276194

Norme Duchesnay

Multivitamines et autres minéraux, incluant les combinaisons

Duchesnay Inc.
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
Canada, H7L 3W9
duchesnay.com
© 2009 by Duchesnay Inc.

Date de révision :
7 janvier 2009

Brevets : Canada 2,478,163, É.-U. D501,252
Autres brevets en instance É.-U., Canada et autres pays
© (D) Duchesnay Inc. 2004-2009

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES.....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE PregVit®	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE PregVit folic 5®	38

Pr **PregVit**[®]

Supplément vitaminique-minéral prénatal et postpartum

Pr **PregVit folic 5**[®]

Supplément vitaminique-minéral prénatal à dose élevée d'acide folique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LES PRODUITS

Tableau 1 – Renseignements sommaires sur les produits PregVit[®] et PregVit folic 5[®]

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants																																								
Orale	Chaque comprimé rose (a.m.) contient (en ordre alphabétique)	Aucun Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.																																								
	<table> <thead> <tr> <th></th> <th>Pr PregVit[®]</th> <th>Pr PregVit folic 5[®]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bêta-carotène (source de vitamine A)</td> <td>2700 UI</td> <td>2700 UI</td> </tr> <tr> <td>Vitamine B₁ (mononitrate de thiamine)</td> <td>3 mg</td> <td>3 mg</td> </tr> <tr> <td>Vitamine B₂ (riboflavine)</td> <td>3,4 mg</td> <td>3,4 mg</td> </tr> <tr> <td>Niacinamide</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>Acide pantothénique (pantothénate de calcium)</td> <td>5 mg</td> <td>5 mg</td> </tr> <tr> <td>Vitamine B₆ (chlorhydrate de pyridoxine)</td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td>Vitamine C (acide ascorbique)</td> <td>120 mg</td> <td>120 mg</td> </tr> <tr> <td>Vitamine E (acétate dl-alpha tocophéryle)</td> <td>30 UI</td> <td>30 UI</td> </tr> <tr> <td>Cuivre (oxyde de cuivre)</td> <td>2 mg</td> <td>2 mg</td> </tr> <tr> <td>Iode (iodure de potassium)</td> <td>0,15 mg</td> <td>0,15 mg</td> </tr> <tr> <td>Fer (fumarate ferreux)^{a, b *}</td> <td>35 mg</td> <td>35 mg</td> </tr> <tr> <td>Magnésium (oxyde de magnésium)</td> <td>50 mg</td> <td>50 mg</td> </tr> <tr> <td>Zinc (oxyde de zinc)</td> <td>15 mg</td> <td>15 mg</td> </tr> </tbody> </table>			Pr PregVit [®]	Pr PregVit folic 5 [®]	Bêta-carotène (source de vitamine A)	2700 UI	2700 UI	Vitamine B ₁ (mononitrate de thiamine)	3 mg	3 mg	Vitamine B ₂ (riboflavine)	3,4 mg	3,4 mg	Niacinamide	20 mg	20 mg	Acide pantothénique (pantothénate de calcium)	5 mg	5 mg	Vitamine B ₆ (chlorhydrate de pyridoxine)	10 mg	10 mg	Vitamine C (acide ascorbique)	120 mg	120 mg	Vitamine E (acétate dl-alpha tocophéryle)	30 UI	30 UI	Cuivre (oxyde de cuivre)	2 mg	2 mg	Iode (iodure de potassium)	0,15 mg	0,15 mg	Fer (fumarate ferreux) ^{a, b *}	35 mg	35 mg	Magnésium (oxyde de magnésium)	50 mg	50 mg	Zinc (oxyde de zinc)
	Pr PregVit [®]	Pr PregVit folic 5 [®]																																								
Bêta-carotène (source de vitamine A)	2700 UI	2700 UI																																								
Vitamine B ₁ (mononitrate de thiamine)	3 mg	3 mg																																								
Vitamine B ₂ (riboflavine)	3,4 mg	3,4 mg																																								
Niacinamide	20 mg	20 mg																																								
Acide pantothénique (pantothénate de calcium)	5 mg	5 mg																																								
Vitamine B ₆ (chlorhydrate de pyridoxine)	10 mg	10 mg																																								
Vitamine C (acide ascorbique)	120 mg	120 mg																																								
Vitamine E (acétate dl-alpha tocophéryle)	30 UI	30 UI																																								
Cuivre (oxyde de cuivre)	2 mg	2 mg																																								
Iode (iodure de potassium)	0,15 mg	0,15 mg																																								
Fer (fumarate ferreux) ^{a, b *}	35 mg	35 mg																																								
Magnésium (oxyde de magnésium)	50 mg	50 mg																																								
Zinc (oxyde de zinc)	15 mg	15 mg																																								
	Chaque comprimé bleu/bleu foncé (p.m.) contient	Aucun Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.																																								
	Acide folique ^b		1,1 mg	5 mg																																						
	Vitamine B ₁₂ (cyanocobalamine)		12 µg	12 µg																																						
	Vitamine D ₃ (cholécalférol)		250 UI	250 UI																																						
	Calcium (carbonate de calcium) ^{a *}		300 mg	300 mg																																						

^a. La prise de deux comprimés différents à des moments différents a pour objectif de prévenir l'inhibition du calcium sur l'absorption du fer.¹

^b. La prise de deux comprimés différents à des moments différents a pour objectif d'empêcher l'acide folique d'interagir avec le fer, ce qui se traduirait par une diminution de leur absorption intestinale.³

* Quantité élémentaire de fer provenant du fumarate ferreux ; de calcium provenant du carbonate de calcium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PregVit[®] est un supplément vitaminique-minéral spécialement formulé pour être pris par les femmes, au moins 2 ou 3 mois avant la conception,⁴ pendant la grossesse et dans la période postnatale. PregVit folic 5[®] est un supplément vitaminique-minéral prénatal à dose élevée d'acide folique, formulé pour les femmes qui planifient une grossesse ou qui sont enceintes, et qui ont déjà eu une grossesse affectée d'une anomalie du tube neural (ATN), qui ont des antécédents familiaux d'anomalies du tube neural,^{4, 6, 7, 8} qui souffrent de diabète ou de troubles de malabsorption,⁵ (ex. maladie inflammatoire de l'intestin), qui prennent des antagonistes de l'acide folique (ex. méthotrexate) ou des anticonvulsivants (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, acide valproïque),⁶ ou qui nécessitent un supplément à dose élevée d'acide folique selon l'avis de leur médecin.⁷ Les femmes doivent prendre un comprimé PregVit folic 5[®] rose (a.m.) et un comprimé bleu foncé (p.m.) chaque jour, au moins 2 ou 3 mois avant la conception⁴ et poursuivre jusqu'à 10 à 12 semaines après les dernières règles, ou pendant toute la grossesse si, selon l'avis du médecin, les bénéfices d'une supplémentation continue à dose élevée d'acide folique l'emportent sur les risques potentiels.

Les femmes ayant une carence en folate attribuable à des conditions alimentaires et environnementales multifactorielles tels de mauvaises habitudes alimentaires, des régimes amaigrissants draconiens, l'abus de médicaments ou d'alcool et le tabagisme, devraient discuter de la supplémentation en folate avec leur médecin.^{7, 8}

Les utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent également se retrouver avec des concentrations de folate plus faibles que les non-utilisatrices puisque l'œstrogène et la progestérone pourraient abaisser les taux plasmatiques et érythrocytaires de folate. Une supplémentation en acide folique peut, en théorie, réduire l'occurrence d'une carence en acide folique chez la mère.

Les changements physiologiques liés à la grossesse requièrent un apport additionnel d'éléments nutritifs et d'énergie afin de répondre aux demandes d'augmentation du volume sanguin, à la croissance des tissus maternels, au développement du fœtus, à la perte de tissus maternels lors de l'accouchement et à la préparation à l'allaitement. Pendant la grossesse, il faut porter une attention particulière aux apports de folate, calcium, vitamine D et fer, puisqu'il y a un risque d'apport inadéquat chez certaines catégories de femmes.

Prendre des suppléments vitaminiques et minéraux n'élimine pas la nécessité d'avoir une alimentation équilibrée.

PregVit[®] et PregVit folic 5[®] sont tous les deux formulés en deux comprimés de façon à optimiser l'absorption du fer, du calcium et de l'acide folique; un comprimé rose (a.m.) (avec le fer) doit être pris le matin et un comprimé bleu/bleu foncé (p.m.) distinctement différent (avec le calcium et l'acide folique) doit être pris le soir. Cette approche en deux comprimés vise à augmenter la biodisponibilité du fer, à ajuster la teneur en fer pour ainsi réduire les effets indésirables, telles la nausée, la constipation, la fatigue, la diarrhée et la céphalée, associées aux suppléments à plus haute teneur en fer (60 mg) et, par conséquent, à augmenter l'observance au PregVit[®] et au PregVit folic 5[®]. Le calcium est séparé du fer afin d'éviter l'inhibition du calcium sur l'absorption du fer dans le tractus gastro-intestinal.^{1, 2} Une dose supérieure de vitamine C se trouve également dans le comprimé rose (a.m.) pour faciliter l'absorption du fer.^{9, 10} Le manganèse a été exclu volontairement de ces comprimés pour ne pas nuire à l'absorption du fer.^{9, 11}

L'ingestion simultanée d'acide folique et de fer peut provoquer la formation de complexes stables.³ L'acide folique est séparé du fer afin de prévenir une diminution de leur absorption intestinale.

CONTRE-INDICATIONS

Ces produits sont contre-indiqués chez les patientes qui présentent une hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients dans la formulation ou les composantes du contenant. *Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement de la monographie de produits.*

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Bien qu'il ait été évoqué que des doses élevées de folate puissent masquer les symptômes d'une carence en vitamine B₁₂, une étude menée par Metz et al. (2004) n'a pas pu démontrer que des taux sériques élevés de folate masquaient la macrocytose d'une carence en cobalamine, que le folate sérique soit faible, normal ou élevé.¹²

Afin de répondre aux préoccupations potentielles concernant la carence en vitamine B₁₂ qui pourrait être masquée et de la précipitation ou exacerbation possible de la progression des complications neurologiques associées à la carence en vitamine B₁₂, l'utilisation d'acide folique conjointement avec un supplément de vitamine B₁₂ devrait être recommandée.¹³ Les taux de vitamine B₁₂ peuvent être surveillés si, selon l'avis du professionnel de la santé, il est justifié de le faire.

Garder ce produit hors de la portée des enfants. La surdose accidentelle de produits contenant du fer est l'une des principales causes d'empoisonnement mortel chez les enfants de moins de 6 ans. En cas de surdose accidentelle, appeler immédiatement un **Centre régional antipoison** (Voir SURDOSAGE).

Ne pas excéder la posologie recommandée.

Dépendance/Tolérance

Aucune donnée n'indique l'occurrence d'abus ou de dépendance avec les concentrations de vitamines et de minéraux contenues dans PregVit[®] et PregVit folic 5[®].

Hématologique

L'acide folique devrait être utilisé en concomitance avec la vitamine B₁₂ afin de prévenir des complications neurologiques potentielles. Toute dose d'acide folique supérieure à 1 mg par jour peut nécessiter une surveillance par un professionnel de la santé afin de détecter une carence en vitamine B₁₂.

Neurologique

Les femmes atteintes de troubles épileptiques contrôlés par des anticonvulsivants (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, acide valproïque) peuvent voir leurs crises exacerbées par la prise d'acide folique.^{4, 26, 30}

Populations particulières

Femmes enceintes :

Bien que l'utilisation d'un supplément d'acide folique durant la période périconceptionnelle réduise le nombre d'ATN, ces dernières ne peuvent être évitées en totalité par une supplémentation en folate, leurs causes étant multifactorielles.

Prendre des suppléments vitaminiques et minéraux n'élimine pas la nécessité d'avoir une alimentation équilibrée.

Risque de base :

Le risque de base des malformations majeures pour toutes les grossesses est approximativement de 1 à 3 %. Il s'agit du risque d'avoir un enfant présentant une anomalie congénitale lorsqu'aucune exposition tératogène ne survient durant la grossesse. Ce risque sous-jacent peut être augmenté en raison de l'âge maternel, des antécédents médicaux ou familiaux, ou d'une exposition à certains médicaments, à des produits chimiques, ou à des niveaux de radiation reconnus pour causer des anomalies congénitales.

Chaque année, dans le monde entier, un quart de million de grossesses se soldent par la naissance d'un enfant atteint d'une anomalie du tube neural (ATN) ou par un avortement effectué d'un tel effet.⁸ Dans une étude récente, 2446 sujets atteints d'une ATN ont été recensés sur un total de 1,9 millions de naissances enregistrées, de 1993 à 2002 dans sept provinces canadiennes. La prévalence d'ATN était de 0,86 par 1000 naissances.¹³

Femmes qui allaitent :

PregVit[®] est indiqué spécifiquement pour la période postpartum. La décision de poursuivre l'utilisation de PregVit folic 5[®] pendant l'allaitement devrait être prise par un professionnel de la santé.

Le passage de vitamines et de minéraux dans le lait maternel est possible. L'acide folique est activement excrété dans le lait maternel. L'accumulation de folate dans le lait s'effectue aux dépens des besoins maternels en folate. Les taux d'acide folique sont relativement faibles dans le colostrum, mais dès que commence l'allaitement, les concentrations de la vitamine augmentent. Les taux de folate chez les nouveau-nés et les enfants allaités sont invariablement plus élevés que chez les mères et les adultes normaux. Chez les mères japonaises, les concentrations moyennes de folate dans le lait étaient de 141,4 ng/mL, ce qui se traduit par un apport total de 14 à 25 µg/kg/jour chez les enfants. Des taux moyens beaucoup plus faibles ont été mesurés dans l'ensemble du lait maternel, dans une étude anglaise examinant des patientes pré-terme (26 mères, 29 à 34 semaines) et à terme (35 mères, 39 semaines ou plus). Les concentrations de folate dans le lait pré-terme se sont élevées de 10,6 ng/mL (colostrum) à 30,5 ng/mL en période postnatale (16 à 196 jours), tandis que les concentrations de folate dans le lait à terme ont augmenté de 17,6 à 42,3 ng/mL au cours de la même période.¹⁵

Dans une étude, les taux sériques et érythrocytaires maternels de folate ont augmenté significativement après la prise de 1 mg d'acide folique par jour pendant 4 semaines, mais les taux de folate dans le lait sont demeurés inchangés. Les chercheurs ont donné une préparation multivitaminique contenant 0,8 mg d'acide folique à des femmes bien alimentées qui allaitaient. À 6 mois postpartum, les concentrations de folate dans le lait n'étaient pas significativement différentes de celles du groupe témoin qui n'avait pas reçu de suppléments. D'autres chercheurs ont mesuré des taux sanguins de folate plus qu'adéquats chez des enfants américains nourris au sein durant leur première année de vie. La concentration moyenne de folate dans le lait consommé par ces enfants était de 85 ng/mL.¹⁵

Dans une étude menée auprès de femmes qui allaitent, atteintes d'anémie mégaloblastique et traitées avec 5 mg d'acide folique par jour pendant 3 jours, le folate présent dans le lait maternel s'est élevé de 7 à 9 ng/mL à 15 à 40 ng/mL une journée après le début du traitement. Ces taux élevés se sont maintenus pendant 3 semaines sans autre traitement. Neuf femmes de statut socio-économique plus faible ont été traitées avec des multivitaminés contenant 0,8 mg d'acide folique et ont été comparées à un groupe témoin de sept sujets sans traitement. Le folate dans le lait maternel était significativement plus élevé chez les femmes traitées. Dans une autre étude menée auprès de femmes qui allaitent ayant un faible statut nutritionnel, la supplémentation en acide folique, de 0,2 à 10,0 mg/jour, s'est traduite par des concentrations moyennes de 2,3 à 5,6 ng/mL dans le lait. Les concentrations dans le lait étaient directement proportionnelles à l'apport alimentaire.¹⁵

Surveillance et essais de laboratoire

Afin de répondre aux préoccupations potentielles à l'effet que des doses élevées de folate puissent masquer les manifestations d'une carence en vitamine B₁₂, les signes et les symptômes d'une carence en vitamine B₁₂ devraient être pris en considération avant d'entreprendre une supplémentation en acide folique si les doses sont supérieures à 1,0 mg. Les taux de vitamine B₁₂ peuvent être surveillés avant et pendant la thérapie avec PregVit[®] et PregVit folic 5[®] si, selon l'avis du professionnel de la santé, il est justifié de le faire.

Surveiller les taux de folate si des médicaments reconnus pour interagir avec l'acide folique sont pris en concomitance (Voir Tableau 2, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables liés au médicament

Des réactions allergiques ont été rapportées à la suite de l'administration orale et parentérale d'acide folique.

À des doses élevées (ex. 15 mg/jour), l'acide folique a été associé, en de rares occasions, à divers symptômes gastro-intestinaux et à des effets sur le SNC tels des troubles du sommeil, de la difficulté à se concentrer, de l'irritabilité, de l'hyperactivité, de l'excitation, de la dépression mentale, de la confusion et un jugement altéré.¹⁶ En général, les effets indésirables associés aux suppléments de fer, qu'ils soient seuls ou compris dans une multivitaminé, sont : la constipation, la nausée, la fatigue, la diarrhée et la céphalée.^{17, 18, 19}

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables liés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour l'identification des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Une étude aléatoire croisée et ouverte a été menée auprès de 138 femmes enceintes fréquentant des cliniques externes, afin de comparer la tolérabilité et l'observance au PregVit[®] (comprimés a.m. et p.m.) versus un supplément à teneur élevée en fer chez les femmes enceintes.²⁰ Un nombre égal de femmes enceintes souffrant de nausées et vomissements de la grossesse (NVG) et de femmes enceintes sans NVG ont été choisies au hasard pour recevoir soit PregVit[®] ou un supplément à teneur élevée en fer, pour une durée d'un mois. L'objectif ultime était de connaître le taux moyen d'effets indésirables, notamment la diminution de l'observance. Le taux moyen d'effets indésirables a été recueilli pour la nausée, la constipation et d'autres effets indésirables, et il est illustré dans le Tableau 2. L'incidence de nausée était approximativement de 9 % dans le groupe ayant pris PregVit[®] contre 10 % dans le groupe ayant pris le supplément à teneur élevée en fer (p=0,71); l'incidence de constipation était de 22,5 % pour PregVit[®] contre 34,8 % pour le supplément à teneur élevée en fer (p=0,03). En ce qui a trait aux autres effets indésirables, le nombre moyen d'effets était de 10,4 pour PregVit[®] contre 9,9 pour le supplément à teneur élevée en fer (p=0,95).²⁰

Tableau 2 – Aperçu des résultats d'une étude comparant PregVit[®] (faible teneur en fer) à un supplément à teneur élevée en fer, administrés sur une période d'un mois dans le cadre d'un schéma d'expériences croisées.

Effets indésirables (n=138)	PregVit[®] (ET)	Supplément à teneur élevée en fer (ET)	p-value
Effets indésirables (%)	17,6 ± ,24	20,3 ± 24	0,14
Nausée (%)	9,3 ± 19	10,1 ± 18	0,71
Durée de la constipation (%)	3,1 ± 8	4,7 ± 11	0,05
Autres effets indésirables	10,4 ± 21	9,9 ± 20	0,95
Taux de nausée (%)	41,3 (57/81)	45,7 (63/75)	0,54
Taux de constipation (%)	22,5 % (31/107)	34,8 % (48/90)	0,03

Dans une étude pharmacocinétique croisée à dose unique menée sur le comprimé PregVit[®] bleu (p.m.) auprès de 6 femmes non gravides en bonne santé (18 à 45 ans), aucun effet indésirable n'a été rapporté.²¹

Dans une autre étude dont le schéma était semblable, 12 femmes en bonne santé ont reçu un dosage élevée de fer et de calcium et un faible dosage de fer sans calcium [comprimé PregVit[®] rose (a.m.)] séparément à deux occasions différentes. Aucune réaction indésirable n'a été rapportée.⁹

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucun n'a été rapporté.

Effets indésirables associés au médicament déterminés à la suite de la surveillance post-commercialisation

PregVit[®] et PregVit folic 5[®] contiennent les mêmes ingrédients médicinaux et les mêmes concentrations, à l'exception de la quantité d'acide folique (1,1 mg vs 5 mg). Les réactions indésirables spontanées rapportées pour ces produits sont résumées dans le Tableau 3.^{22, 23} Les réactions sont présentées par « MedDRA System Organ Class (SOC) » et « Preferred Terms » (signes, symptômes et diagnostic) et proviennent de rapports spontanés.

Tableau 3 – Sommaire cumulatif des réactions indésirables survenues avec PregVit[®] et PregVit folic 5[®] provenant de rapports spontanés à Duchesnay Inc. et aux autorités réglementaires (Santé Canada), de la date de lancement jusqu'au 30 septembre 2008.

MedDRA Preferred Term	Rapports spontanés sur PregVit[®]	Rapports spontanés sur PregVit folic 5[®]
SOC : Troubles oculaires (n=2)		
Prurit oculaire	1	0
Déficience visuelle	0	1
SOC : Troubles gastro-intestinaux (n=45)		
Nausée	10	4
Vomissement	8	1
Constipation	3	0
Diarrhée	3	0
Malaise gastrique	2	1
Douleur à l'abdomen supérieur	2	0
Dyspepsie	2	0
Distension abdominale	1	1
Selles non fréquentes	1	1
Chéilite	1	0
Brûlures d'estomac	1	0
Sécheresse labiale	1	0
Haut-le-coeur	1	0
Douleur à l'abdomen inférieur	0	1
SOC : Troubles généraux et conditions affectant le site d'administration (n=7)		
Sensation anormale	2	0
Asthénie	1	0
Fatigue	1	0
Faim	1	0
Pyrexie	1	0
Soif	1	0

Tableau 3 – Sommaire cumulatif des réactions indésirables survenues avec PregVit[®] et PregVit folic 5[®] provenant de rapports spontanés à Duchesnay Inc. et aux autorités réglementaires (Santé Canada), de la date de lancement jusqu'au 30 septembre 2008. (Suite)

MedDRA Preferred Term	Rapports spontanés sur PregVit[®]	Rapports spontanés sur PregVit folic 5[®]
SOC : Troubles du métabolisme de la nutrition (n=4)		
Diminution de l'appétit	2	0
Déshydratation	1	0
Hyperglycémie	1	0
SOC : Troubles musculo-squelettiques et troubles des tissus conjonctifs (n=1)		
Myalgie	1	0
SOC : Troubles du système nerveux (n=5)		
Céphalée	1	1
Étourdissements	1	0
Léthargie	1	0
Migraine	0	1
SOC : Conditions liées à la grossesse, la puerpéralité et la périnatalité (n=2)		
Vomissements durant la grossesse	2	0
SOC : Troubles psychiatriques (n=4)		
Insomnie	2	1
Nervosité	1	0
SOC : Troubles rénaux et troubles de l'appareil urinaire (n=5)		
Chromaturie	3	2
SOC : Troubles respiratoires et thoraciques (n=2)		
Dyspnée	1	0
Serrement de la gorge	1	0
SOC : Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés (n=2)		
Urticaire	1	0
Éruption maculaire	0	1

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude formelle sur les interactions vitamines/minéraux-médicament n'a été menée pour PregVit[®] ou PregVit folic 5[®].

Les suppléments de fer peuvent diminuer l'absorption des médicaments d'hormones thyroïdiennes.²⁴ Par conséquent, les suppléments de fer, qu'ils soient seuls ou inclus dans un supplément prénatal, ne devraient pas être pris au même moment que la lévothyroxine ou d'autres médicaments d'hormones thyroïdiennes (Synthroid[®], Eltroxin[®], Levo-T[®], Levothroid[®], Levoxyl[®], Euthroid[®], Thyrolar[®], etc.). Allouer au moins quatre (4) heures entre la prise de fer et la prise d'hormones thyroïdiennes.²⁴ Le calcium peut également interférer avec l'absorption des médicaments thyroïdiens.²⁴ Allouer au moins quatre (4) heures entre la prise de calcium et la prise d'hormones thyroïdiennes.

En raison de l'effet inhibiteur du calcium sur l'absorption du fer, les femmes devraient être encouragées à prendre ces suppléments à des moments différents. Un apport élevé de fer peut interférer avec l'absorption du zinc ; un supplément de 15 mg de zinc devrait être pris si la supplémentation en fer élémentaire excède 30 mg par jour. Lorsqu'un supplément de zinc est pris, il est recommandé de prendre en concomitance une supplémentation de 2 mg de cuivre.²⁵

L'ingestion concomitante d'acide folique et de fer peut provoquer la formation de complexes stables avec le fer qui se traduirait par une diminution de leur absorption intestinale.³

Plusieurs autres médicaments ont une biodisponibilité réduite lorsqu'ils sont ingérés avec des préparations de fer, notamment la carbidopa, la ciprofloxacine, la lévodopa, la méthyldopa, la pénicillamine, les tétracyclines.³ Bon nombre de médicaments forment des complexes stables avec le fer; cependant, les données sur les conséquences cliniques d'une telle liaison sont parcimonieuses. Il faudra davantage de recherche pour déterminer les interactions cliniques entre le fer et les molécules de médicaments.

Les médicaments incluant l'antibiothérapie, les bisphosphonates, la carbidopa, les fluoroquinolones, la lévodopa, la méthyldopa et la pénicillamine devraient être administrés à au moins deux (2) heures d'intervalle du PregVit[®] ou du PregVit folic 5[®].

Les médicaments incluant la cholestyramine, le colestipol, la lévothyroxine et le mofétilmycophénolate devraient être administrés à au moins quatre (4) heures d'intervalle du PregVit[®] ou du PregVit folic 5[®].

Interactions vitamine/minéral-médicament

Tableau 4 – Interactions vitamine/minéral-médicament associées au PregVit® et au PregVit folic 5®

Vitamine/Minéral	Médicament	Effet	Commentaire clinique
Acide folique	Antiacides	Peut réduire l'absorption de l'acide folique. ²⁶	
	Antibiothérapie	Peut perturber la flore gastro-intestinale (GI) normale, interférant avec l'absorption de l'acide folique. ²⁶	
	Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, acide valproïque)	Les anticonvulsivants peuvent diminuer les taux sériques de folate provoquant, à l'occasion, une anémie mégaloblastique. Les suppléments d'acide folique ont aussi diminué le contrôle des crises chez certaines personnes atteintes d'épilepsie. ²⁶	L'activité épileptique doit être surveillée étroitement. Surveiller les taux de folate, surtout chez les femmes enceintes, qui constituent une population à risque d'avoir un faible taux de folate. ²⁶
	Chloramphénicol	Peut contrecarrer certains effets de l'acide folique sur le sang (système hématopoïétique). ²⁶	
	Cholestyramine	Lorsqu'administrés en même temps, l'absorption de l'acide folique peut être diminuée ou retardée. ²⁶	Si un traitement concomitant est requis, l'acide folique devrait être administré au moins une (1) heure avant ou quatre (4) à six (6) heures après la cholestyramine. ²⁶
	Colestipol	Peut interférer avec l'absorption de l'acide folique et entraîner une diminution des taux sériques de folate. ²⁶	
	Inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (sulfasalazine, triamterène, triméthoprime)	Inhibent l'absorption et le métabolisme de l'acide folique. ²⁶	Surveiller les taux sériques et érythrocytaires de folate. ²⁶
	Bloqueurs H2 (cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine) et inhibiteurs de pompe à proton (esoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole)	L'absorption d'acide folique par l'intestin grêle est optimale à un pH de 5,5 à 6. L'augmentation du pH associée aux bloqueurs H2 peut par conséquent réduire l'absorption de l'acide folique. ²⁶	Surveiller la carence en folate. ²⁶

Vitamine/Minéral	Médicament	Effet	Commentaire clinique
<i>Acide folique (suite)</i>	Antipaludéens (sulfadoxine-pyriméthamine)	Prévient la conversion de l'acide folique en sa forme active. ²⁶	Surveiller la carence en folate. ²⁶
	Méthotrexate	Le méthotrexate est un antagoniste du folate qui prévient la conversion de l'acide folique en sa forme active, et abaisse les taux plasmatiques et érythrocytaires de folate. ²⁶	Surveiller la carence en folate. ²⁶
	AINS (ibuprofène, indométhacine, naproxen, sulindac)	Des enzymes dépendants du folate ont été inhibés par certains AINS dans des essais de laboratoire. ²⁶	Surveiller la carence en folate. ²⁶
	Pancrélipases (Cotazym [®] , Creon [®] , Pancrease [®] , Ultrase [®] , Viokase [®])	Peut possiblement réduire l'absorption de l'acide folique. ²⁶	Les taux de folate devraient être surveillés chez les patientes qui prennent des enzymes pancréatiques pour des périodes prolongées. ²⁶
	Pyriméthamine	La pyriméthamine est un antagoniste du folate qui prévient la conversion de l'acide folique en sa forme active. ²⁶	Surveiller la carence en folate. ²⁶
Fer	Acide acétohydroxamique	Les suppléments de fer peuvent rendre le médicament moins efficace. ²⁷	
	Allopurinol	Peut causer une augmentation des réserves hépatiques de fer. ²⁷	Ne pas utiliser l'allopurinol avec des suppléments de fer. ²⁷
	Acide aminosalicylique	Peut causer le syndrome de malabsorption (incluant la déplétion du fer). ²⁷	
	Antiacides	Peuvent réduire l'absorption du fer et réduire l'efficacité. ²⁷	Séparer les doses d'antiacides et de fer. ²⁷
	Traitement antibiotique (doxycycline, méthacycline, oxytétracycline, tétracycline)	Forme des complexes fer-médicament qui réduisent le degré d'absorption du médicament. ²⁷	Il est recommandé de prendre les suppléments de fer et ces médicaments à au moins deux (2) heures d'intervalle. ²⁷
	Aspirine et AINS	Peuvent endommager la muqueuse et causer un saignement dans le tractus gastro-intestinal. Des pertes sanguines chroniques peuvent contribuer à une carence en fer. Les suppléments de fer peuvent aussi irriter le tractus gastro-intestinal. ²⁷	

Vitamine/Minéral	Médicament	Effet	Commentaire clinique
<i>Fer (suite)</i>	Bisphosphonates (alendronate, étidronate, risédronate, tiludronate)	Le fer peut diminuer l'absorption des bisphosphonates en formant des complexes insolubles. ²⁷	Prendre les bisphosphonates et le fer à au moins deux (2) heures d'intervalle. ²⁷
	Carbidopa, lévodopa	Forment des complexes fer-médicament réduisant le degré d'absorption du médicament. ²⁷	Il est recommandé de prendre les suppléments de fer et ces médicaments à au moins deux (2) heures d'intervalle. ²⁷
	Chloramphénicol	Peut réduire la réponse au traitement en fer dans les cas d'anémie ferriprive. ²⁷	
	Cholestyramine, colestipol	Peuvent lier le fer dans l'intestin grêle, réduisant ainsi son absorption. ²⁷	Prendre la cholestyramine ou le colestipol à au moins quatre (4) heures d'intervalle. ²⁷
	Fluoroquinolone antibiotiques (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)	Le fer diminue l'absorption des antibiotiques fluoroquinolones. ²⁷	Prendre les fluoroquinolones et le fer à au moins deux (2) heures d'intervalle. ²⁷
	Bloqueurs H2 (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine) et inhibiteurs de pompe à proton (esomeprazole, iansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole)	L'acide gastrique est important pour l'absorption du fer. ²⁷	
	Lévothyroxine (ex. Synthroid) (Veuillez aussi vous référer à la ligne Interaction calcium-lévothyroxine)	Le fer diminue l'absorption des hormones thyroïdiennes. ²⁷	Il est recommandé de prendre les suppléments de fer et la lévothyroxine à au moins quatre (4) heures d'intervalle. ²⁴ Les taux thyroïdiens devraient être surveillés régulièrement au cours de la grossesse et durant les premiers mois du postpartum. ²⁴
	Méthyl dopa	Forme un complexe fer-médicament réduisant le degré d'absorption du médicament. ²⁷	Il est recommandé de prendre les suppléments de fer et le méthyl dopa à au moins deux (2) heures d'intervalle. ²⁷
	Mofétilmycophénolate	Le fer peut réduire de façon marquée l'absorption du mofétilmycophénolate. ²⁷	Le fer devrait être pris au moins quatre (4) à six (6) heures avant, ou deux (2) heures après le mofétilmycophénolate. ²⁷
Pancrélipases (Pancrease [®] , Cotazym [®] , Viokase [®] , Creon [®] , Ultrase [®])	Peuvent réduire l'absorption du fer, probablement en liant le fer ou en altérant le pH. ²⁷		

Vitamine/Minéral	Médicament	Effet	Commentaire clinique
<i>Fer (suite)</i>	Pénicillamine	Forme un complexe fer-médicament réduisant le degré d'absorption du médicament. ²⁷	Il est recommandé de prendre les suppléments de fer et la pénicillamine à au moins deux (2) heures d'intervalle. ²⁷
Calcium	Lévothyroxine (ex. Synthroid) (Veuillez aussi vous référer à la ligne Interaction fer-lévothyroxine)	Les suppléments de calcium réduisent l'efficacité de la lévothyroxine. ²⁴	Il est recommandé de prendre les suppléments de calcium et la lévothyroxine à au moins quatre (4) heures d'intervalle. ²⁴ Les taux thyroïdiens devraient être surveillés régulièrement au cours de la grossesse et durant les premiers mois du postpartum. ²⁴
	Tétracycline	Le calcium interfère avec l'absorption de la tétracycline. ²⁸	Il est recommandé de prendre la tétracycline une (1) heure avant ou deux (2) heures après les suppléments de calcium. ²⁸

Interactions vitamine/minéral-aliment

Des interactions avec les aliments ont été établies avec le fer et le calcium.

Fer

Les facteurs augmentant l'absorption du fer non-hémique comprennent notamment : la viande, la volaille, le poisson et la vitamine C.¹ Les facteurs inhibant l'absorption du fer non-hémique comprennent : les polyphénols dans le thé et le café ; les phytates dans les légumineuses, les fèves de soya, les grains entiers ; l'oxalate dans les épinards, la bette à carde, les feuilles de betterave, la rhubarbe et les patates douces, ainsi que le calcium qui se trouve dans les aliments et les suppléments.¹

En raison de l'effet inhibiteur du calcium sur l'absorption du fer, les femmes devraient être encouragées à prendre ces suppléments à des moments différents.¹

Calcium

Certains composés, tels l'oxalate et le phytate, réduisent l'absorption du calcium.¹ Ces composés se retrouvent dans des aliments comme les légumineuses, les produits à grains entiers, les épinards, la bette à carde, les feuilles de betterave, les patates douces et la rhubarbe.

L'absorption du carbonate de calcium peut être améliorée quand la nourriture a augmenté les taux d'acide gastrique.²

Interactions vitamine/minéral-vitamine/minéral

Les interactions vitamine/minéral-vitamine/minéral sont importantes pour les formulations de PregVit[®] et de PregVit folic 5[®], pour le régime posologique même [comprimés roses (a.m.) et bleu/bleu foncé (p.m.) pris à au moins quatre (4) heures d'intervalle], ainsi que pour le moment où sont administrées les sources externes de vitamines et de minéraux.

L'ingestion concomitante d'acide folique et de fer peut provoquer la formation de complexes stables avec le fer, diminuant ainsi leur absorption intestinale.³ La vitamine C est reconnue pour augmenter l'absorption du fer.^{9, 10} Le calcium a un effet inhibiteur sur l'absorption du fer. Le manganèse interfère également avec l'absorption du fer.^{9, 11} Les métabolites de la vitamine D facilitent l'absorption du calcium.²

Ces mêmes interactions sont observées avec des sources externes de vitamines et de minéraux, incluant les suppléments.

Des apports élevés de fer peuvent interférer avec l'absorption du zinc. Pour cette raison, un supplément quotidien de 15 mg de zinc devrait être pris lorsqu'une supplémentation en fer élémentaires excède 30 mg par jour. Lorsqu'un supplément de zinc est pris, il est recommandé de prendre en concomitance une supplémentation de 2 mg de cuivre.²⁵

Tableau 5 – Interactions vitamine/minéral - vitamine/minéral associées au PregVit® et au PregVit folic 5®

Vitamine/minéral	Vitamine/minéral	Effet	Commentaire clinique
Acide folique	Fer	Forme des complexes stables avec le fer et diminue l'absorption intestinale du fer.	Prendre à des moments différents de la journée.
Fer	Zinc	Le fer inhibe l'absorption du zinc.	Prendre un supplément de 15 mg de zinc par jour si la supplémentation en fer excède 30 mg par jour. Si un supplément de zinc est pris, une supplémentation concomitante de 2 mg de cuivre est recommandée. ²⁵
	Manganèse	Inhibe l'absorption du fer.	
	Vitamine C	Facilite l'absorption du fer.	
Calcium	Fer	Le calcium inhibe l'absorption du fer.	Prendre à des moments différents de la journée.
	Vitamine D	Les métabolites de la vitamine D facilite l'absorption du calcium.	

Interactions vitamine/minéral-herbe médicinale


Des interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.


Interactions vitamine/minéral-tests de laboratoire

Des interactions avec des tests de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Pour PregVit[®] ou PregVit folic 5[®], prendre un comprimé rose (a.m.)  le matin et un

comprimé bleu/bleu foncé (p.m.)  le soir à au moins quatre (4) heures d'intervalle.

La prise de deux comprimés différents à des moments différents a pour objectif de prévenir l'inhibition du calcium sur l'absorption du fer^{1, 2} et d'empêcher l'acide folique d'interagir avec le fer ce qui se traduirait par une diminution de leur absorption intestinale.³

Pour PregVit[®], prendre au moins 2 ou 3 mois avant la conception,⁴ pendant la grossesse et dans la période postnatale.

Pour PregVit folic 5[®], prendre au moins 2 ou 3 mois avant la conception, et poursuivre jusqu'à 10 à 12 semaines après les dernières règles, ou pendant toute la grossesse si, selon l'avis du médecin traitant, les bénéfices découlant de la prise continue de suppléments à dose élevée d'acide folique l'emportent les risques potentiels.

Il est préférable de prendre le comprimé PregVit[®]/PregVit folic 5[®] rose (a.m.) à jeun avec un verre d'eau et d'attendre au moins une (1) heure avant de manger afin d'optimiser l'absorption du fer, et de prendre le comprimé PregVit[®]/PregVit folic 5[®] bleu/bleu foncé (p.m.) dans l'heure qui précède ou qui suit le repas du soir afin d'optimiser l'absorption du calcium.

L'horaire d'administration peut être personnalisé en fonction de la condition spécifique de la femme :

- Les femmes consommant des aliments riches en calcium au petit déjeuner peuvent prendre le comprimé PregVit[®]/PregVit folic 5[®] **rose (a.m.)** au moins deux (2) heures après le petit déjeuner. Après l'administration du comprimé **rose (a.m.)**, il est recommandé d'attendre une (1) heure supplémentaire avant de manger, afin d'optimiser l'absorption du fer.
- Les femmes souffrant de nausées et/ou vomissements le matin, pour qui il est difficile de prendre des suppléments de vitamines et minéraux à jeun, peuvent prendre le comprimé PregVit[®]/PregVit folic 5[®] **rose (a.m.)** au moins deux (2) heures après le petit déjeuner. Après l'administration du comprimé **rose (a.m.)**, il est recommandé d'attendre une (1) heure supplémentaire avant de manger, ceci afin d'optimiser l'absorption du fer.
- Pour les femmes consommant l'hormone lévothyroxine le matin, il est recommandé de prendre le comprimé PregVit[®]/PregVit folic 5[®] **rose (a.m.)** à au moins quatre (4) heures d'intervalle afin d'optimiser l'absorption de la lévothyroxine. Pour les femmes consommant de la lévothyroxine au coucher, il est recommandé de prendre le comprimé PregVit[®] **bleu (p.m.)** ou PregVit folic 5[®] **bleu foncé (p.m.)** à au moins quatre (4) heures d'intervalle afin d'optimiser l'absorption de la lévothyroxine.

Il n'y a aucune recommandation particulière pour justifier un dosage différent de supplément vitaminique-minéral dans les cas de grossesses multiples.

Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose manquée devrait être prise le plus tôt possible : un comprimé rose (a.m.) et un comprimé bleu/bleu foncé (p.m.) devraient être administrés sur 24 heures. Il est recommandé de prendre le comprimé PregVit[®]/PregVit folic 5[®] rose (a.m.) et le comprimé bleu/bleu foncé (p.m.) à au moins quatre (4) heures d'intervalle afin d'optimiser l'absorption des éléments nutritifs.

L'horaire posologique prescrit devrait se poursuivre tel que recommandé par le médecin ou professionnel de la santé.

Administration

Les comprimés PregVit[®]/PregVit folic 5[®] se prennent par voie orale.

Les comprimés ne sont pas conçus pour être écrasés ou coupés en deux. Aucune donnée n'est disponible sur la stabilité ou l'absorption de comprimés PregVit[®]/PregVit folic 5[®] écrasés ou coupés en deux.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec votre **Centre régional antipoison**.

Le surdosage accidentel de produits contenant du fer est l'une des principales causes d'empoisonnement mortel chez les enfants de moins de 6 ans.

PregVit[®] et PregVit folic 5[®] sont présentés en boîte de 30 jours contenant 30 comprimés ovales roses (a.m.) et 30 comprimés ovales bleus/bleu foncé (p.m.) en plaquettes alvéolaires. Chaque comprimé PregVit[®]/PregVit folic 5[®] rose (a.m.) contient 35 mg de fer élémentaire. Les comprimés PregVit[®] bleus (p.m.) et les comprimés PregVit folic 5[®] bleu foncé (p.m.) ne contiennent pas de fer. La quantité de fer élémentaire contenue dans une boîte PregVit[®]/PregVit folic 5[®] de 30 jours est de 1050 mg.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

PregVit[®]/PregVit folic 5[®] procurent respectivement un supplément de vitamines et minéraux sous forme de comprimés à libération immédiate. L'administration du comprimé rose (a.m.) et du comprimé bleu/bleu foncé (p.m.) à deux moments différents contribue à maximiser l'absorption du fer, du calcium et de l'acide folique.

Pharmacologie clinique

L'acide folique, connu également sous les noms de folate, acide ptéroylglutamique ou vitamine B₉, est une vitamine hydrosoluble du complexe B. Après son absorption dans le système gastro-intestinal, l'acide folique est converti dans le foie en acide tétrahydrofolique, un co-facteur dans la biosynthèse des purines et des thymidylates des acides nucléiques. Une source exogène d'acide folique est nécessaire à la synthèse des nucléoprotéines et au maintien d'une érythropoïèse normale. Des données probantes démontrent que la thérapie prophylactique avec

de l'acide folique, avant et pendant la grossesse, peut diminuer le risque d'anomalies du tube neural (ATN) chez le fœtus. Les ATN résultent d'un développement anormal et d'une fermeture inadéquate du tube neural durant les troisième et quatrième semaines de gestation. Les grossesses affectées d'une ATN peuvent donner lieu à un avortement spontané ou à une mortinaissance, et les enfants nés avec une ATN peuvent vivre avec un handicap de léger à sévère ou mourir au cours de la petite enfance. Parmi les ATN figurent le spina bifida, l'anencéphalie et l'encéphalocèle.

Bien que l'utilisation d'un supplément d'acide folique durant la période périconceptionnelle réduise le nombre d'ATN, ces dernières ne peuvent être évitées en totalité par une supplémentation en folate, leurs causes étant multifactorielles. Les femmes ayant des antécédents d'ATN ont un taux de récurrence de 2 à 3 %. Le fait de consommer 5 mg d'acide folique par jour peut potentiellement réduire l'incidence d'une autre grossesse affectée d'une ATN jusqu'à 72 % (c.-à-d. abaisser à 1 %).

Il est démontré qu'une augmentation de 0,4 mg/jour d'acide folique pourrait réduire le risque d'anomalies du tube neural d'environ 36 % chez toutes les femmes qui planifient une grossesse, que 1 mg par jour pourrait réduire le risque d'environ 57 %, que 1,1 mg par jour pourrait réduire le risque d'environ 59 %, et que l'utilisation d'un comprimé de 5 mg par jour pourrait réduire le risque d'environ 85 %.⁸

Pharmacocinétique

PregVit[®] et PregVit folic 5[®] sont tous les deux des préparations de multivitamines-minéraux qui contiennent respectivement les mêmes ingrédients actifs dans le comprimé rose (a.m.) et le comprimé bleu/bleu foncé (p.m.). Les comprimés roses (a.m.) sont exactement les mêmes dans les deux préparations. Dans les comprimés bleus et bleu foncé (p.m.), la teneur en acide folique est différente : les comprimés PregVit[®] bleus (p.m.) contiennent 1,1 mg d'acide folique tandis que les comprimés PregVit folic 5[®] bleu foncé (p.m.) contiennent 5 mg d'acide folique.

L'absorption du fer après l'administration de comprimés PregVit[®]/PregVit folic 5[®] roses (a.m.) a été mesurée chez douze femmes non gravides en bonne santé. L'aire sous la courbe (ASC) « concentration-temps » du fer sérique était de $79,1 \pm 36,0 \mu\text{M}\cdot\text{h}$. En standardisant la ASC pour la dose, l'absorption relative sur une période de huit heures était de $2,3 \pm 1,0 \mu\text{M}\cdot\text{h}/\text{mg}$.⁹

La variation du rythme circadien dans la pharmacocinétique du folate n'a pas été démontrée. Dans une étude croisée, six femmes non gravides en bonne santé ont été choisies au hasard pour recevoir 1 comprimé PregVit[®] bleu (p.m.) contenant 1,1 mg d'acide folique, le matin ou le soir.²¹ Les taux sériques de folate ont été mesurés sur une période de 10 heures. L'aire sous la courbe (ASC) « concentration-temps » a servi à comparer le degré d'absorption entre les deux périodes de temps. Les valeurs moyennes de l'ASC pour le folate sérique après l'administration des comprimés PregVit[®] bleus (p.m.) étaient de $334,5 \pm 119,6 \text{ nM}\cdot\text{h}$ et de $283,1 \pm 64,3 \text{ nM}\cdot\text{h}$ pour le matin et le soir ($p=0,17$) respectivement. Le pic de concentrations sériques de folate (Cmax) du matin et du soir étaient semblables également ($135,3 \pm 41,7 \text{ nM}$ et $130,3 \pm 14,2 \text{ nM}$, respectivement) ($p=0,75$). Il n'y avait aucune différence de temps pour atteindre les pics de concentration (Tmax) que les comprimés soient pris le matin ($1 \pm 0,5$ heure) ou le soir ($1 \pm 0,4$ heure). L'acide folique contenu dans le comprimé PregVit[®] bleu (p.m.) était absorbé de façon similaire, qu'il ait été administré le matin ou le soir.

Une étude comparant les pharmacocinétiques de l'acide folique a été menée, dans laquelle les taux de folate sérique d'une dose unique de PregVit[®] et de PregVit folic 5[®] ont été mesurés, avant la dose et jusqu'à 10 heures post-dose, chez des femmes fertiles non gravides en bonne santé âgées de 18 à 45 ans. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (ASC) pour des doses d'acide folique de 1,1 mg et de 5 mg étaient de 147,6 ± 52,8 (ng/mL)·hr et de 997,5 ± 271,9 (ng/mL)·hr, respectivement (p<0,0002). Une différence environ 5 fois plus élevée dans les pics de concentration (C_{max}) a été observée entre les 2 groupes (p<0,0005), de même qu'une légère différence entre les temps pour atteindre ces pics (T_{max}) (p=0,02). Les concentrations stabilisées de folate sérique obtenues avec 1,1 mg et 5 mg d'acide folique ont été estimés à 6,2 ± 2,2 ng/mL et à 41,6 ± 11,3 ng/mL, respectivement (p<0,0002), avant sommation avec les taux stabilisés initiaux. L'administration d'une dose unique de 1,1 mg et de 5 mg d'acide folique a démontré des pharmacocinétiques linéaires, c.-à-d. que la différence de contribution du folate sérique aux taux stabilisés entre les 2 doses était 5 fois plus élevée, dans des conditions idéales d'observance.³²

Les résultats de l'étude sont résumés dans le Tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6 - Comparaison des pharmacocinétiques entre l'ingestion d'une dose unique de 5 mg (PregVit folic 5[®]) et d'une dose unique de 1,1 mg (PregVit[®]) d'acide folique, chez des femmes non gravides en âge de procréer

	5 mg d'acide folique (n=6)	1,1 mg d'acide folique (n=6)	p-value (Test T)
Concentration sérique initiale (à jeun) de folate, au temps 0=0 (ng/mL)	11,2 ± 3,9	13,2 ± 4,0	0,41
Aire sous la courbe, ASC [(ng/mL)·hr]	997,5 ± 271,9	147,6 ± 52,8	<0,0002
C _{max} , pic de concentration sérique de folate (ng/mL)	273,3 ± 56,3	59,7 ± 18,4	<0,0005
T _{max} , temps requis pour atteindre le pic de concentration (en heures)	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,02
Clairance apparente (mL/min)	91,7 ± 37,2	143,6 ± 66,6	0,13
Estimation de la concentration sérique stabilisée de folate obtenue avec un supplément d'acide folique (ng/mL)	41,6 ± 11,3	6,2 ± 2,2	<0,0002
Estimation globale de la concentration sérique stabilisée de folate [¶] (ng/mL)	52,8 ± 12,6	19,3 ± 4,2	<0,0001

Note : Données présentées comme moyenne d'écart type ±

[¶] Estimation globale de la concentration sérique stabilisée de folate = concentration initiale + estimation de la concentration sérique stabilisée de folate obtenue avec un supplément d'acide folique.

Populations particulières et états pathologiques

Race : Aucune donnée n'est disponible sur les différences pharmacocinétiques des comprimés PregVit[®]/PregVit folic 5[®] roses (a.m.) ou bleus/bleu foncé (p.m.) pour les diverses races.

Insuffisance hépatique : Aucune donnée n'est disponible sur les différences pharmacocinétiques des comprimés PregVit[®]/PregVit folic 5[®] roses (a.m.) ou bleus/bleu foncé (p.m.) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune donnée n'est disponible sur les différences pharmacocinétiques des comprimés PregVit[®]/PregVit folic 5[®] roses (a.m.) ou bleus/bleu foncé (p.m.) chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée n'est disponible sur les différences pharmacocinétiques des comprimés PregVit[®]/PregVit folic 5[®] roses (a.m.) ou bleus/bleu foncé (p.m.) chez les patients atteints de polymorphisme génétique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15 à 30°C).

Protéger de l'humidité. Un contact avec l'humidité peut provoquer la décoloration ou l'érosion du comprimé.

Garder dans un endroit sûr hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PregVit[®] et PregVit folic 5[®] sont présentés en boîtes de 30 jours contenant 30 comprimés ovales roses (a.m.) et 30 comprimés ovales bleus/bleu foncé (p.m.) en plaquettes alvéolaires.

Le symbole d'une femme enceinte est imprimé en rose sur les comprimés.



Le symbole de la femme enceinte est un moyen d'atténuer les craintes d'ingestion par des femmes enceintes ou d'erreur de distribution par les pharmaciens, d'agents thérapeutiques qui ne sont pas prescrits ou indiqués pour les femmes enceintes. La non-observance de la prise d'un médicament prescrit est chose courante chez les femmes enceintes en raison des craintes qu'elles

ont en regard de l'exposition fœtale et de l'innocuité, même si ce sont des médicaments dont l'innocuité a été démontrée par des données probantes.

Une étude observationnelle, prospective et transversale a été menée par le manufacturier afin de déterminer la perception du risque tératogène par des femmes enceintes lorsque celles-ci voient un comprimé uni et un comprimé imprimé avec l'image d'une femme enceinte. La différence de perception du risque tératogène était considérable ($p < 0,0001$). Dans le groupe de 132 femmes enceintes interrogées, la perception moyenne du risque tératogène était réduite de 23,4 % lorsqu'elles voyaient les comprimés imprimés avec l'image de la femme enceinte. En réduisant la perception du risque tératogène par les femmes enceintes, le symbole associé à la grossesse peut améliorer la fidélité au traitement et donc l'efficacité du traitement.²⁹

Ingrédients médicinaux :

Chaque comprimé ovale, rose (a.m.), filmo-enrobé, à libération immédiate, contient :

	PregVit®	PregVit folic 5®
Bêta-carotène (source de vitamine A)	2700 UI	2700 UI
Vitamine B ₁ (mononitrate de thiamine)	3 mg	3 mg
Vitamine B ₂ (riboflavine)	3,4 mg	3,4 mg
Niacinamide	20 mg	20 mg
Acide pantothénique (pantothénate de calcium)	5 mg	5 mg
Vitamine B ₆ (chlorhydrate de pyridoxine)	10 mg	10 mg
Vitamine C (acide ascorbique)	120 mg	120 mg
Vitamine E (acétate dl-alpha tocophéryle)	30 UI	30 UI
Cuivre (oxyde de cuivre)	2 mg	2 mg
Iode (iodure de potassium)	0,15 mg	0,15 mg
Fer (fumarate ferreux)*	35 mg	35 mg
Magnésium (oxyde de magnésium)	50 mg	50 mg
Zinc (oxyde de zinc)	15 mg	15 mg

* Quantité élémentaire

Chaque comprimé ovale, bleu/bleu foncé (p.m.), filmo-enrobé, à libération immédiate, contient :

	PregVit®	PregVit folic 5®
Acide folique	1,1 mg	5,0 mg
Vitamine B ₁₂ (cyanocobalamine)	12 µg	12 µg
Vitamine D ₃ (cholécalférol)	250 UI	250 UI
Calcium (carbonate de calcium)*	300 mg	300 mg

* Quantité élémentaire

Ingrédients non-médicinaux (en ordre alphabétique) :

Le comprimé PregVit® rose (a.m.) contient :

AD&C bleu n° 1, AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, alcool butylique normal, alcool isopropylique, amidon (amidon de maïs), cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, macrogol/PEG 3350, polyalcool de vinyle, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, sulfate de lauryle de sodium, talc.

Le comprimé PregVit® bleu (p.m.) contient :

AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, alcool butylique normal, alcool isopropylique, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, macrogol/PEG 3350, polyalcool de vinyle, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, sulfate de lauryle de sodium, talc.

Le comprimé PregVit folic 5® rose (a.m.) contient :

AD&C bleu n° 1, AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, alcool butylique normal, alcool isopropylique, amidon (amidon de maïs), cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, macrogol/PEG 3350, polyalcool de vinyle, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, sulfate de lauryle de sodium, talc.

Le comprimé PregVit folic 5® bleu foncé (p.m.) contient :

AD&C bleu n° 1, AD&C bleu n° 2, alcool butylique normal, alcool isopropylique, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, macrogol/PEG 3350, polyalcool de vinyle, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, sulfate de lauryle de sodium, talc.

Ces produits ne contiennent pas de lactose, pas de gliadine-gluten et pas de tartrazine.

Ces produits sont certifiés Casher  et Halal .

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

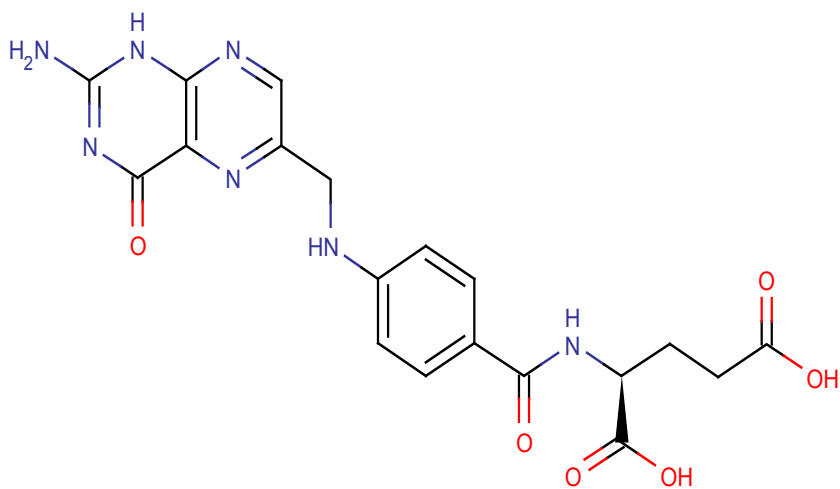
Substance pharmaceutique

Nom propre : Acide folique

Nom chimique : N-[4-[[[(2-Amino-1,4-dihydro-4-oxo-6-pteridiny1)-methyl]-amino]benzoyl]- L-glutamic Acid

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{19}N_7O_6$ 441.40

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline jaune-orange. Hydrosoluble. Insoluble dans l'alcool, l'éther et l'acétone.

Autres substances pharmaceutiques :

Substance pharmaceutique	Nom propre	Nom chimique	Formule moléculaire et masse moléculaire	Propriétés physicochimiques
VITAMINES				
Bêta-carotène (source de vitamine A)	Bêta-carotène	(all-E)-1,1'-(3,7,12,16-Tetramethyl-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaene-1,18-diyl)bis[2,6,6-trimethylcyclohexene]	C ₄₀ H ₅₆ 536.88	Présence à l'état pur sous forme de cristaux rouges lorsqu'il est recristallisé à partir de pétrole léger. Pratiquement insoluble dans l'éthanol, la glycérine et l'eau. Susceptible de s'oxyder.
Vitamine B ₁	Mononitrate de thiamine	Thiazolium, 3-[(4-amino-2-méthyl-5-pyrimidinyl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-, nitrate (sel)	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₄ S 327.36	Cristaux blancs à jaune-blanc. Pratiquement non hygroscopique. Hydrosoluble. Légèrement soluble dans l'alcool.
Vitamine B ₂	Riboflavine	7,8-diméthyl-10-(D-ribo-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl) isoalloxazine	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆ 376.36	Poudre cristalline jaune à jaune-orange. Soluble dans l'eau, l'alcool et les alcalis dilués.
Niacinamide	Niacinamide	3-Pyridinecarboxamide	C ₆ H ₆ N ₂ O 122.12	Poudre cristalline blanche. Soluble dans l'eau et l'alcool.
Acide pantothénique	Pantothénate de calcium	β-Alanine, N-(2,4-dihydroxy-3,3-diméthyl-1-oxobutyl)-, calcium salt (2:1), (R)-	C ₁₈ H ₃₂ CaN ₂ O ₁₀ 476.53	Poudre blanche légèrement hygroscopique. Stable dans l'air. Soluble dans l'eau et la glycérine. Modérément soluble dans l'alcool.
Vitamine B ₆	Chlorhydrate de pyridoxine	3,4-Pyridinediméthanol, 5-hydroxy-6-méthyl-, hydrochloride	C ₈ H ₁₁ NO ₃ ·HCl 205.64	Poudre cristalline blanche. Soluble dans l'eau et l'alcool. Insoluble dans l'éther.

Substance pharmaceutique	Nom propre	Nom chimique	Formule moléculaire et masse moléculaire	Propriétés physicochimiques
Vitamine B ₁₂	Cyanocobalamine	5,6-diméthylbenzimidazolyl cyanocobamide	C ₆₃ H ₈₈ CoN ₁₄ O ₁₄ P 1355.37	Cristaux rouge foncé. Lorsqu'exposé à l'air, peut absorber l'eau. Soluble dans l'eau et l'alcool. Insoluble dans l'acétone, le chloroforme et l'éther.
Vitamine C	Acide ascorbique	L-Ascorbic acid	C ₆ H ₈ O ₆ 176.12	Cristaux blancs ou jaune pâle. Soluble dans l'eau et l'alcool.
Vitamine D ₃	Cholécalciférol	9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol, (3β, 5Z, 7E)-	C ₂₇ H ₄₄ O 384.64	Cristaux blancs. Insoluble dans l'eau. Soluble dans l'alcool, le chloroforme et les huiles non volatiles. Oxydé et inactivé en quelques jours par l'air humide.
Vitamine E	dl-α -Tocopheryl Acetate	2H-1-Benzopyran-6-ol, 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetraméthyl-2-((4R,8R)-4,8,12-triméthyltridecyl)-, acetate, (2R)-rel-	C ₃₁ H ₅₂ O ₃ 472.75	Huile claire et visqueuse, incolore à jaune ou vert-jaune. Instable en présence d'alcalis. Insoluble dans l'eau. Soluble dans l'alcool. Miscible avec l'acétone et les huiles.
MINÉRAUX				
Calcium	Carbonate de calcium	Carbonic acid calcium salt (1:1)	CaCO ₃ 100.09	Poudre blanche ou cristaux blancs. Insoluble dans l'eau et l'alcool. Soluble dans les acides dilués.

Substance pharmaceutique	Nom propre	Nom chimique	Formule moléculaire et masse moléculaire	Propriétés physicochimiques
Cuivre	Oxyde de cuivre	Copper oxide	CuO 79.55	Gris acier à noir. Légèrement soluble dans les alcalis, soluble dans les acides et l'ammoniac. Insoluble dans l'eau.
Iode	Iodure de potassium	Potassium iodide	KI 166.00	Cristaux cubiques incolores ou blancs, granules blancs ou poudre blanche. Jaunit au contact d'air humide. Soluble dans l'eau et l'alcool.
Fer	Fumarate ferreux	2-Butenedioic acid, (E)-, iron(2+)salt	C ₄ H ₂ FeO ₄ 169.9	Poudre rouge-orange à rouge-brun. Soluble dans l'eau et l'alcool.
Magnésium	Oxyde de magnésium	Magnesium oxide	MgO 40.30	Poudre blanche volumineuse et inodore. Pratiquement insoluble dans l'eau. Soluble dans les acides dilués. Insoluble dans l'alcool.
Zinc	Oxyde de zinc	Zinc oxide	ZnO 81.39	Poudre blanche ou jaunâtre. Insoluble dans l'eau et l'alcool. Soluble dans les acides acétiques ou minéraux dilués, l'ammoniac, le carbonate d'ammonium et les solutions d'hydroxyde d'alcali fixé.

ESSAIS CLINIQUES

Des études indiquent que l'utilisation périconceptionnelle de suppléments contenant de l'acide folique peut réduire substantiellement le risque d'occurrence (première grossesse affectée) et de récurrence (grossesses subséquentes affectées) d'anomalies du tube neural (ATN).

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommande que les femmes en âge de procréer soient avisées de prendre quotidiennement une multivitamine contenant 0,4 à 1,0 mg d'acide folique et que les femmes présentant un risque intermédiaire à élevé d'ATN (grossesse antérieure affectée d'une ATN, antécédents familiaux, diabète insulino-dépendant, traitement contre l'épilepsie avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone ou l'acide valproïque) soient avisées qu'une supplémentation quotidienne à teneur élevée en acide folique (4,0 mg à 5,0 mg) est recommandée.³⁰

L'efficacité et l'innocuité des formulations de PregVit[®] et de PregVit folic 5[®] sont appuyées par une imposante quantité d'études publiées sur la supplémentation prénatale en multivitamines-minéraux en général et sur la supplémentation en acide folique spécifiquement.

Une étude portant sur la tolérabilité et l'observance au PregVit[®] en comparaison d'un supplément à teneur élevée en fer a été menée auprès des femmes enceintes.²⁰ Cette étude aléatoire croisée et ouverte, a été menée auprès de 138 femmes enceintes qui fréquentaient des cliniques obstétriques externes en Ontario et au Québec. Un nombre égal de femmes souffrant de nausées et vomissements de la grossesse (NVG) et de femmes enceintes sans NVG ont été choisies au hasard pour recevoir soit PregVit[®] ou un supplément à teneur élevée en fer, pour une durée d'un mois. Les femmes ont reçu la directive de tenir un journal et d'y inscrire tout effet indésirable, l'intensité de leur NVG, les changements dans leur alimentation, l'utilisation de médicaments et l'observance au médicament à l'étude. Un mois plus tard, les femmes ont reçu l'autre produit et ont été invitées à inscrire les mêmes informations dans leur journal au cours du mois suivant. L'objectif ultime était de connaître le taux moyen d'effets indésirables, incluant la diminution de l'observance.

Au total, 138 patientes ont terminé l'étude et ont été incluses dans l'analyse des données. L'incidence rapportée de constipation était significativement plus élevée (34,8 % pour le supplément à teneur élevée en fer contre 22,5 % pour PregVit[®], $p=0,03$), et la durée des épisodes de constipation était significativement plus longue (4,7 % pour le supplément à teneur élevée en fer contre 3,1% pour PregVit[®], $p=0,05$) lorsqu'elles prenaient un supplément à teneur élevée en fer que lorsqu'elles prenaient PregVit[®]. Ces données font valoir que les femmes peuvent avoir moins de problèmes de constipation lorsqu'elles prennent PregVit[®]. Ces résultats sont attribuables à la dose de fer plus faible contenue dans PregVit[®], comparativement au supplément à teneur élevée en fer (35 mg contre 60 mg). Les deux produits ont démontré des taux similaires d'observance. Cependant, il a été constaté que la non-observance au supplément à teneur élevée en fer était liée à l'intensité des nausées et vomissements de la grossesse (NVG). Cette situation peut s'expliquer par le comprimé beaucoup plus gros comparativement à PregVit[®] ainsi que par un effet direct de la teneur plus élevée en fer. Par conséquent, PregVit[®] peut présenter un avantage chez les femmes souffrant de NVG, parce qu'elle offre une meilleure tolérabilité grâce à une quantité de fer réduite et à un comprimé plus petit.

Des données additionnelles sur les effets du folate et sur la réduction du risque qui y est associée proviennent d'études de la littérature médicale. Ces études sont présentées dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7- Résumé des données provenant d'études de la littérature médicale

Référence ou citation de l'étude	Objectif de l'étude	Type et format de l'étude	Résultat & Conclusion
Wald et al., 2001	Spécifier la relation dose-effet entre la prise d'acide folique et le risque d'ATN en lien avec les concentrations sanguines initiales d'acide folique.	Revue : 14 études Dosage & Durée : Jusqu'à 1 mg /jour entre 3 et 24 semaines.	<u>Résultat</u> : Pour chaque 0,1 mg/jour supplémentaire d'acide folique, le taux sérique de folate a augmenté d'environ 1 ng/mL chez les femmes en âge de procréer comparativement à 2,5 ng/mL dans le groupe plus âgé ($p < 0,0001$). <u>Conclusion</u> : L'augmentation du folate sérique causée par une augmentation de l'apport en acide folique sur l'écart de doses données est considérée comme additive, tandis que la relation entre le changement du folate sérique et le changement de risque d'ATN est proportionnelle.
Étude Référence/	Objectif de l'étude	Plan de l'étude	Résultat & Conclusion
Wald et al., 2004	Spécifier la relation dose-effet entre un supplément d'acide folique et la réduction du risque d'ATN.	Analyse de deux études : Wald et al. (2001) et l'étude du Medical Research Council (MRC).	<u>Résultat</u> : 0,2 mg d'acide folique par jour réduirait le risque d'ATN d'environ 23 %, 0,4 mg d'acide folique par jour réduirait le risque de 36 %, 1,0 mg par jour réduirait le risque d'environ 57 %, et le risque d'ATN pourrait être réduit de 85 % en prenant 5 mg d'acide folique par jour. <u>Conclusion</u> : Une politique de santé publique devrait être implantée afin de rendre obligatoire l'enrichissement de la farine et de recommander à toutes les femmes qui planifient une grossesse de prendre 5 mg d'acide folique par jour avant la grossesse et durant le premier trimestre.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique :

Une étude portant sur PregVit[®] a été menée afin de comparer l'absorption du fer d'un supplément multivitaminique prénatal régulier contenant à la fois du calcium (250 mg) et du fer (60 mg) à celle d'une autre multivitamine (PregVit[®]) contenant une dose inférieure de fer

(35 mg), mais sans calcium.⁹ Cette étude croisée comparant un supplément à teneur élevée en fer et PregVit[®] [comprimé rose (a.m.)] a été menée auprès de 12 femmes non gravides en bonne santé. Des échantillons de sang ont été prélevés au début de l'expérience, puis 1, 2, 3, 4, 6 et 8 heures post-dose. Les valeurs moyennes de l'ASC du groupe pour le fer sérique de fer étaient de $79,1 \pm 36,0 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ pour PregVit[®] et de $91,4 \pm 50,4 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ pour le supplément à teneur élevée en fer ($p=0,37$). En standardisant l'ASC pour la dose, l'absorption relative de PregVit[®] sur la période de 8 heures était significativement plus élevée ($2,3 \pm 1,0 \mu\text{M}\cdot\text{h}$) que celle du supplément à teneur élevée en fer ($1,5 \pm 0,8 \mu\text{M}\cdot\text{h}$) ($p=0,021$). L'absorption du fer provenant de PregVit[®] (un supplément à faible teneur en fer qui procure le fer et le calcium séparément) était similaire à celle du supplément à teneur élevée en fer qui contenait deux fois plus de fer. Malgré tout, le fer contenu dans la formulation PregVit[®] avait une biodisponibilité relative supérieure. Ceci s'explique par l'exclusion du calcium et du manganèse du comprimé rose (a.m.), qui contient moins de fer et des quantités moindre d'autres inhibiteurs de l'absorption de fer (le zinc), et par l'amélioration préférentielle possible de l'absorption du fer grâce à l'ascorbate (vitamine C) contenu dans le comprimé rose (a.m.) de la formulation PregVit[®] ; celle-ci contenait une quantité relative substantiellement plus élevée d'ascorbate (vitamine C) par rapport au fer.

Une étude croisée a été menée auprès de 6 femmes non gravides en bonne santé (18 à 45 ans), afin de déterminer s'il existe un rythme circadien dans les pharmacocinétiques du folate chez les humains. Ceci s'avère important, surtout dans un contexte où l'acide folique de PregVit[®] est administré le soir. Après un jeûne de six heures, les femmes ont été choisies au hasard pour recevoir soit un comprimé PregVit[®] bleu (p.m.) le matin (8h00) ou un comprimé PregVit[®] bleu (p.m.) le soir (18h00). Afin de déterminer les taux sériques de folate, des échantillons sanguins ont été prélevés au début de l'étude, puis 1, 2, 3, 4, 6, 8 et 10 heures après l'ingestion du comprimé. Un repas standardisé contenant $40 \mu\text{g}$ de folate a été servi 4 heures après le dosage. Le repas choisi devait minimiser la quantité de folate offert et exclure toute molécule reconnue pour inhiber l'absorption du folate. Les valeurs moyennes de l'ASC pour folate sérique après l'administration du comprimé PregVit[®] bleu (p.m.) étaient de $334,5 \pm 119,6 \text{ nM}\cdot\text{h}$ le matin et de $283,1 \pm 64,3 \text{ nM}\cdot\text{h}$ le soir ($p=0,17$). Les valeurs C_{max} étaient de $135,3 \pm 41,7 \text{ nM}$ le matin et de $130,3 \pm 14,2 \text{ nM}$ le soir ($p=0,75$). Le T_{max} du matin était $1 \pm 0,5$ heure et celui du soir $1 \pm 0,4$ heure. Aucune variation circadienne dans les pharmacocinétiques du folate n'a été observée. L'acide folique contenu dans le comprimé PregVit[®] bleu (p.m.) était absorbé de façon similaire, qu'il ait été administré le matin ou le soir.²¹

Une étude comparant les pharmacocinétiques de l'acide folique a été menée, dans laquelle les taux sériques de folate d'une dose unique de PregVit[®] et de PregVit folic 5[®] ont été mesurées, avant la dose et jusqu'à 10 heures post-dose, chez des femmes fertiles non gravides en bonne santé âgées de 18 à 45 ans. Les valeurs moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) pour des doses de 1,1 mg et de 5 mg d'acide folique étaient de $147,6 \pm 52,8 (\text{ng/mL})\cdot\text{hr}$ et de $997,5 \pm 271,9 (\text{ng/mL})\cdot\text{hr}$ respectivement ($p<0,0002$). Une différence environ 5 fois plus élevée dans les pics de concentration (C_{max}) a été observée entre les 2 groupes ($p<0,0005$), de même qu'une légère différence entre les temps des pics (T_{max}) ($p=0,02$). Les concentrations stabilisées de folate sérique obtenus avec 1,1 mg et 5 mg d'acide folique ont été estimés à $6,2 \pm 2,2 \text{ ng/mL}$ et à $41,6 \pm 11,3 \text{ ng/mL}$, respectivement ($p<0,0002$), avant sommation avec les taux stabilisés initiaux. L'administration d'une dose unique de 1,1 mg et de 5 mg d'acide folique a démontré des pharmacocinétiques linéaires, c.-à-d. que la différence de contribution du folate sérique aux taux stabilisés entre les 2 doses était 5 fois plus élevée, dans des conditions idéales d'observance.³²

Les résultats de l'étude sont résumés dans le Tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8 - Comparaison des pharmacocinétiques entre l'ingestion d'une dose unique de 5 mg (PregVit folic 5[®]) et d'une dose unique de 1,1 mg (PregVit[®]) d'acide folique, chez des femmes non gravides en âge de procréer

	5 mg d'acide folique (n=6)	1,1 mg d'acide folique (n=6)	p-value (Test T)
Concentration sérique initiale (à jeun) de folate, au temps 0=0 (ng/mL)	11,2 ± 3,9	13,2 ± 4,0	0,41
Aire sous la courbe, ASC [(ng/mL)·hr]	997,5 ± 271,9	147,6 ± 52,8	<0,0002
C _{max} , pic de concentration sérique de folate (ng/mL)	273,3 ± 56,3	59,7 ± 18,4	<0,0005
T _{max} , temps requis pour atteindre le pic de concentration (en heures)	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,02
Clairance apparente (mL/min)	91,7 ± 37,2	143,6 ± 66,6	0,13
Estimation de la concentration sérique stabilisée de folate obtenue avec un supplément d'acide folique (ng/mL)	41,6 ± 11,3	6,2 ± 2,2	<0,0002
Estimation globale de la concentration sérique stabilisée de folate [¶] (ng/mL)	52,8 ± 12,6	19,3 ± 4,2	<0,0001

Note : Données présentées comme moyenne d'écart type ±

[¶] Estimation globale de la concentration sérique stabilisée de folate = concentration initiale + estimation de la concentration sérique stabilisée de folate obtenue avec un supplément d'acide folique.

RÉFÉRENCES

1. Santé Canada. Nutrition pour une grossesse en santé – Lignes directrices nationales à l'intention des femmes en âge de procréer. [En ligne] 24 oct 2002 [cité 2007 avril 23]; [14 pages]. Disponible sur : http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/prenatal/national_guidelines_cp-lignes_directrices_nationales_pc-fra.php
2. National Institutes of Health. Optimal calcium intake. NIH consensus statement. [En ligne]. 1994;Jun 6-8;12(4):1-31 [cité 2007 août 24]; [23 pages]. Disponible sur : <http://consensus.nih.gov/1994/1994OptimalCalcium097html.htm>
3. Campbell NR, Hasinoff BB. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(3):251-5.
4. Van Allen MI, McCourt C, Lee NS, eds. Preconception health: folic acid for the prevention of neural tube defects. A resource document for health professionals 2002. Ottawa, Ontario: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2002.
5. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002;78:23-6.
6. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000 Nov 30; 343(22):1608-14.
7. Oakley GP, Bell KN, Weber MB. Recommendations for accelerating global action to prevent folic acid-preventable birth defects and other folate deficiency diseases: Meeting of experts on preventing folic acid-preventable neural tube defects. *Birth Defects Research (Part A) Clin Mol Teratol* 2004 Nov; 70(11):835-7.
8. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *N Engl J Med* 2004 Jan 8; 350(2):101-3.
9. Ahn E, Kapur B., and Koren G. Iron bioavailability in prenatal multivitamin supplements with separated and combined iron and calcium. 2004 Sept;26(9):809-13.
10. Bothwell TH. Overview and mechanism of iron regulation. *Nutr Rev* 1995 Sep; 53(9):237-45.
11. Rossander-Hulten L, Brune M, Sandstrom B, Lonnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991 Jul; 54(1):152-6.
12. Metz J, McNeil AR, Levin M. The relationship between serum cobalamin concentration and mean red cell volume at varying concentrations of serum folate. *Clin Lab Haematol*. 2004 Oct;26(5):323-5.
13. Santé Canada. Nutrition pour une grossesse en santé – Lignes directrices nationales à l'intention des femmes en âge de procréer. [En ligne]. 23 juil 2007 [cité 2007 août 24]; [14 pages]. Disponible sur : http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/prenatal/national_guidelines-lignes_directrices_nationales-06-fra.php
14. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med*. 2007 Jul 12; 357(2):135-42.
15. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2005; xxv, 682-95.
16. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals: Folic Acid [Online]. 2003 May [cité 2007 Aug 21]; [10 pages]. Available from: URL: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>
17. Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, Hansen T. Side effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of heme iron. *J Lab Clin Med* 1994 Apr;123(4):561-4.

18. Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation: supplies, side effects, or psychology? *Soc Sci Med* 1994 Aug; 39(3):381-90.
19. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:125-36.
20. Ahn E, Paireudeau N, Paireudeau N. Jr; Cerat, Y.; Couturier, B.; Fortier, A.; Paradis, E., and Koren, G. A randomized cross over trial of tolerability and compliance of a micronutrient supplement with low iron separated from calcium vs. high iron combined with calcium in pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006 Apr 4;6:10.
21. Ahn, E.; Kapur, B., and Koren, G. Study on circadian variation in folate pharmacokinetics. *Can J Clin Pharmacol*. 2005 Winter; 12(1):e4-9.
22. Suspected ADRs reported to Duchesnay from 2003 to 2007 for PregVit and PregVit folic 5.
23. Suspected ADRs reported to Duchesnay from 2003 to 2008 for PregVit and PregVit folic 5.
24. Chopra IJ, Baber K. Treatment of primary hypothyroidism during pregnancy: is there an increase in thyroxine dose requirement in pregnancy? *Metabolism* 2003 Jan;52(1):122-8.
25. National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Subcommittee on Dietary Intake and Nutrient Supplements During Pregnancy, Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy. *Nutrition during pregnancy. Part I - Weight gain. Part II - Nutrient supplements*. Washington, DC: National Academy Press; 1990 p. 1-23.
26. Medline Plus. Folate (folic acid) [En ligne] 2006 August 01; [cité 2007 juil 7]; [9 pages]. Disponible sur : <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-folate.html>
27. Medline Plus. Iron [Online] 2006 August 01; [cité 2007 juil 7]; [8 pages]. Disponible sur : <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-iron.html>
28. Medline Plus. Tetracycline [Online] 2005 Oct 01; [cité 2007 juil 7]; [3 pages]. Disponible sur : <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a682098.html>
29. Koren G. The way women perceive teratogenic risk. *Can J Clin Pharmacol* Vol 14(1) Winter 2007:e10-e16; January 5, 2007.
30. Wilson RD, Davies G, Désilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P et al. SOGC Clinical Practice Guidelines: The Use of Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003 Nov; 25(11):959-73.
31. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
32. Nguyen P, Boskovic R, Yazdani P, Kapur B, Vandenberghe H, et al. Comparing Folic Acid Pharmacokinetics Among Women of Childbearing Age: Single Dose Ingestion of 1.1 mg Versus 5 mg Folic Acid. *Can J Clin Pharmacol*. 2008 Aug; 15 (2): e314-e322.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE



Supplément vitaminique-minéral en comprimés pour usage prénatal et postpartum

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Le présent document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PregVit®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, pharmacien ou professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

PregVit® est un supplément vitaminique-minéral spécialement formulé pour les femmes, à prendre au moins 2 ou 3 mois avant la conception, pendant la grossesse et dans la période postnatale. Prendre PregVit® n'élimine pas la nécessité d'avoir une alimentation équilibrée.

À quoi sert ce médicament :

PregVit® procure un supplément de vitamines et de minéraux.

Des études démontrent qu'un traitement préventif avec de l'acide folique, avant et pendant la grossesse, peut diminuer le risque d'anomalies du tube neural (ATN) chez le fœtus. Les ATN résultent d'un développement anormal et d'une fermeture inadéquate du tube neural durant les troisième et quatrième semaines de grossesse. Les grossesses affectées d'une ATN peuvent donner lieu à un avortement spontané ou à une mortinaissance (enfant mort-né), et les enfants nés avec une ATN peuvent vivre avec un handicap de léger à sévère ou mourir au cours de la petite enfance.

Bien que l'utilisation d'un supplément d'acide folique avant la conception et en début de grossesse réduise le nombre d'ATN, ces dernières ne peuvent être évitées en totalité par une supplémentation en folate puisque leurs origines sont variées. Les femmes ayant des antécédents de grossesse affectée d'une ATN ont un taux de récurrence (risque d'avoir une autre grossesse atteinte d'une ATN) de 2 à 3 %.

Il est démontré qu'un ajout de 0,4 mg/jour d'acide folique à l'alimentation pourrait réduire le risque d'anomalies du tube neural d'environ 36 % chez toutes les femmes qui planifient une grossesse, 1 mg par jour pourrait réduire le risque d'environ 57 %, et 1,1 mg par jour pourrait réduire le risque d'environ 59 %.

Quand ne faut-il pas prendre ce médicament :

Vous ne devriez pas prendre PregVit® si vous êtes allergique à l'un ou l'autre de ses ingrédients ou des composantes de son contenant (voir la liste des ingrédients médicinaux et non médicinaux ci-dessous).

Les ingrédients médicinaux sont :

Chaque comprimé ovale, rose (a.m.), filmo-enrobé, à libération immédiate, contient :

Bêta-carotène (source de vitamine A)	2700 UI
Vitamine B ₁ (mononitrate de thiamine)	3 mg
Vitamine B ₂ (riboflavine)	3,4 mg
Niacinamide	20 mg
Acide pantothénique (pantothénate de calcium)	5 mg
Vitamine B ₆ (chlorhydrate de pyridoxine)	10 mg
Vitamine C (acide ascorbique)	120 mg
Vitamine E (acétate dl-alpha tocophéryle)	30 UI
Cuivre (oxyde de cuivre)	2 mg
Iode (iodure de potassium)	0,15 mg
Fer (fumarate ferreux)*	35 mg
Magnésium (oxyde de magnésium)	50 mg
Zinc (oxyde de zinc)	15 mg

* Quantité élémentaire

Chaque comprimé ovale, bleu (p.m.), filmo-enrobé, à libération immédiate, contient :

Acide folique	1,1 mg
Vitamine B ₁₂ (cyanocobalamine)	12 µg
Vitamine D ₃ (cholécalférol)	250 UI
Calcium (carbonate de calcium)*	300 mg

* Quantité élémentaire

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le comprimé PregVit® rose (a.m.) contient :

AD&C bleu n° 1, AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, alcool butylique normal, alcool isopropylique, amidon (amidon de maïs), cire de carnauba, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, macrogol/PEG 3350, polyalcool de vinyle, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, sulfate de lauréth de sodium, talc.

Le comprimé PregVit® bleu (p.m.) contient :

AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, alcool butylique normal, alcool isopropylique, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, macrogol/PEG 3350, polyalcool de vinyle, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, sulfate de lauréth de sodium, talc.

Ce produit ne contient pas de lactose, pas de gliadine-gluten et pas de tartrazine.

Ce produit est certifié Casher



et Halal



Les formes posologiques sont :

PregVit[®] est présenté en boîte de 30 jours contenant 30 comprimés ovales roses (a.m.) et 30 comprimés ovales bleus (p.m.) en plaquettes alvéolées. Le symbole d'une femme enceinte est imprimé en rose sur chacun des comprimés.



MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser PregVit[®], consultez votre médecin ou professionnel de la santé :

- Si vous avez une carence en vitamine B₁₂ : L'acide folique devrait être pris avec la vitamine B₁₂ afin d'éviter tout problème potentiel du système nerveux. Toute dose d'acide folique supérieure à 1 mg par jour peut nécessiter une surveillance de la vitamine B₁₂ par un médecin ou un professionnel de la santé.
- Si vous avez des troubles d'épilepsie et prenez des anti-épileptiques (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, acide valproïque) : Il se peut que vous ayez une augmentation de vos crises si vous prenez de l'acide folique.

Garder ce produit hors de la portée des enfants. La surdose accidentelle de produits contenant du fer est l'une des principales causes d'empoisonnement mortel chez les enfants de moins de 6 ans. Chaque comprimé PregVit[®] rose (a.m.) contient 35 mg de fer élémentaire. Le comprimé PregVit[®] bleu (p.m.) ne contient pas de fer.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles.

Avisez votre médecin, pharmacien ou professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments, incluant des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, des produits de santé naturels ou des suppléments vitaminiques-minéraux.

La liste des médicaments pouvant interagir avec PregVit[®] comprend plus particulièrement :

- Les médicaments d'hormones thyroïdiennes : L'absorption de médicaments pour la thyroïde pourrait être réduite s'ils sont pris en même temps que des suppléments de fer ou de calcium. Les médicaments pour la thyroïde devraient être pris quatre heures avant ou après l'ingestion des comprimés PregVit[®] roses (a.m.) ou bleus (p.m.).
- Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase : Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (ex. la sulfasalazine, la triméthoprime, le triamtérène) inhibent l'absorption et le métabolisme de l'acide folique.

- Les anti-épileptiques : Les anti-épileptiques réduisent l'absorption de l'acide folique. Les suppléments d'acide folique ont augmenté les crises chez certaines personnes souffrant d'épilepsie.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez un comprimé rose (a.m.) chaque matin, à jeun, une heure avant le petit déjeuner, avec un verre d'eau. Évitez de manger durant l'heure qui suit la prise du comprimé rose (a.m.), ceci afin de faciliter l'absorption du fer. Si vous souffrez de nausées et/ou de vomissements le matin (nausées et vomissements de la grossesse), prenez le comprimé rose (a.m.) au moins deux heures après le petit déjeuner. Prenez un comprimé bleu (p.m.) chaque soir avec un verre d'eau, durant l'heure qui précède ou qui suit votre repas pour faciliter l'absorption du calcium.

Ce produit vous a été spécifiquement prescrit en fonction de votre bilan de santé actuel. Ne le donnez pas à d'autres personnes, même si vous pensez qu'elles pourraient en bénéficier. Vous-même ne devez pas l'utiliser pour une condition autre que celle pour laquelle le produit vous a été prescrit.

Les comprimés ne sont pas conçus pour être écrasés ou coupés en deux. Si vous avez de la difficulté à les avaler, consultez votre médecin ou un professionnel de la santé.

Cas spéciaux :

- Les femmes consommant des aliments riches en calcium au petit déjeuner peuvent prendre le comprimé PregVit[®] rose (a.m.) au moins deux (2) heures après le petit déjeuner. Après l'administration du comprimé rose (a.m.), il est recommandé d'attendre une (1) heure additionnelle avant de manger, ceci afin d'optimiser l'absorption du fer.
- Les femmes souffrant de nausées et/ou vomissements *le matin*, pour qui il est difficile de prendre des suppléments de vitamines-minéraux à jeun, peuvent prendre le comprimé PregVit[®] rose (a.m.) au moins deux (2) heures après le petit déjeuner. Après l'administration du comprimé rose (a.m.), il est recommandé d'attendre une (1) heure additionnelle avant de manger, ceci afin d'optimiser l'absorption du fer.
- Pour les femmes consommant l'hormone lévothyroxine le matin, il est recommandé de prendre le comprimé PregVit[®] rose (a.m.) à au moins quatre (4) heures d'intervalle afin d'optimiser l'absorption de la lévothyroxine. Pour les femmes consommant de la lévothyroxine au coucher, il est recommandé de prendre le comprimé PregVit[®] bleu (p.m.) à au moins quatre (4) heures d'intervalle afin d'optimiser l'absorption de la lévothyroxine.

Surdose :

En cas de surdose accidentelle, communiquez immédiatement avec un médecin ou un **Centre régional antipoison**.

N'excédez pas la dose recommandée.

Dose oubliée :

En cas d'oubli, la dose manquée devrait être prise le plus tôt possible : un comprimé rose (a.m.) et un comprimé bleu (p.m.) devraient être pris sur 24 heures. Il est recommandé de prendre le comprimé PregVit® rose (a.m.) et le comprimé bleu (p.m.) à au moins quatre (4) heures d'intervalle afin d'optimiser l'absorption des éléments nutritifs.

L'horaire d'administration prescrit devrait se poursuivre conformément aux directives du médecin ou du professionnel de la santé.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires : Les réactions indésirables les plus courantes associées aux suppléments de vitamines-minéraux sont des symptômes gastro-intestinaux telles la constipation, la diarrhée, la nausée et l'irritation gastrique.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive.

Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PregVit®, veuillez communiquer avec votre médecin, pharmacien ou professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (15 à 30°C).

Protéger de l'humidité. Le contact avec l'humidité peut provoquer la décoloration ou l'érosion du comprimé.

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

POUR RAPPORTER DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille, par le Programme Canada Vigilance, l'information sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone sans frais : 866 234-2345

Télocopieur sans frais : 866 678-6789

Site web : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste :

**Bureau national de Canada Vigilance
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney, 1A : 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9**

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information en lien avec le traitement de l'effet secondaire, veuillez s'il-vous-plaît communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme de Canada Vigilance n'offre pas de consultation médicale.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le manufacturier, Duchesnay Inc. :
2925, boul. Industriel
Laval, Québec, Canada
H7L 3W9
Tél. : 1 888 666-0611
Télec. : 1 888 588-8508

Ce feuillet a été préparé par Duchesnay Inc.

Dernière révision : 7 janvier 2009

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE



Supplément vitaminique-minéral en comprimés à dose élevée d'acide folique pour usage prénatal

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Le présent document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PregVit folic 5[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, pharmacien ou professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

PregVit folic 5[®] est formulé pour les femmes qui planifient une grossesse ou qui sont enceintes et qui se trouvent dans l'une des situations suivantes :

- antécédents obstétricaux d'anomalies du tube neural, ou
- antécédents familiaux d'anomalies du tube neural,
- diabète ou troubles de malabsorption,
- utilisation de médicaments pour contrôler l'épilepsie ou qui sont reconnus pour diminuer les taux d'acide folique,
- carence en folate nécessitant un supplément à teneur élevée en acide folique.

L'utilisation de PregVit folic 5[®] devrait débuter au moins 2 ou 3 mois avant la conception et se poursuivre jusqu'à 10 à 12 semaines après les dernières règles, ou pendant toute la grossesse. Prendre PregVit folic 5[®] n'élimine pas la nécessité d'avoir une alimentation équilibrée.

À quoi sert ce médicament :

PregVit folic 5[®] procure un supplément de vitamines et de minéraux et 5 mg d'acide folique.

Des études démontrent qu'un traitement préventif avec de l'acide folique, avant et pendant la grossesse, peut diminuer le risque d'anomalies du tube neural (ATN) chez le fœtus. Les ATN résultent d'un développement anormal et d'une fermeture inadéquate du tube neural durant les troisième et quatrième semaines de grossesse. Les grossesses affectées d'une ATN peuvent donner lieu à un avortement spontané ou à une mortinaissance (enfant mort-né), et les enfants nés avec une ATN peuvent vivre avec un handicap de léger à sévère ou mourir au cours de la petite enfance.

Bien que l'utilisation d'un supplément d'acide folique avant la conception et en début de grossesse réduise le nombre d'ATN, ces dernières ne peuvent être évitées en totalité par une supplémentation en folate puisque leurs origines sont variées. Les femmes ayant des antécédents de grossesse affectée d'une ATN ont un taux de récurrence (risque d'avoir une autre grossesse atteinte d'une ATN) de 2 à 3 %. Le fait de
Monographie de produits PregVit[®] et PregVit folic 5[®]

consommer 5 mg d'acide folique par jour peut abaisser ce taux à 1 %.

Il est démontré qu'un ajout de 0,4 mg/jour d'acide folique à l'alimentation pourrait réduire le risque d'anomalies du tube neural d'environ 36 % chez toutes les femmes qui planifient une grossesse, 1 mg par jour pourrait réduire le risque d'environ 57 %, et 5 mg d'acide folique par jour peut réduire le risque d'environ 85 %.

Quand ne faut-il pas prendre ce médicament :

Vous ne devriez pas prendre PregVit folic 5[®] si vous êtes allergique à l'un ou l'autre de ses ingrédients ou des composants de son contenant (voir la liste des ingrédients médicinaux et non médicinaux ci-dessous).

Les ingrédients médicinaux sont :

Chaque comprimé ovale, rose (a.m.), filmo-enrobé, à libération immédiate, contient :

Bêta-carotène (source de vitamine A)	2700 UI
Vitamine B ₁ (mononitrate de thiamine)	3 mg
Vitamine B ₂ (riboflavine)	3,4 mg
Niacinamide	20 mg
Acide pantothénique (pantothénate de calcium)	5 mg
Vitamine B ₆ (chlorhydrate de pyridoxine)	10 mg
Vitamine C (acide ascorbique)	120 mg
Vitamine E (acétate dl-alpha tocophéryle)	30 UI
Cuivre (oxyde de cuivre)	2 mg
Iode (iodure de potassium)	0,15 mg
Fer (fumarate ferreux)*	35 mg
Magnésium (oxyde de magnésium)	50 mg
Zinc (oxyde de zinc)	15 mg

* Quantité élémentaire

Chaque comprimé ovale, bleu foncé (p.m.), filmo-enrobé, à libération immédiate, contient :

Acide folique	5 mg
Vitamine B ₁₂ (cyanocobalamine)	12 µg
Vitamine D ₃ (cholécalfiférol)	250 UI
Calcium (carbonate de calcium)*	300 mg

* Quantité élémentaire

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le comprimé PregVit folic 5[®] rose (a.m.) contient :

AD&C bleu n° 1, AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, alcool butylique normal, alcool isopropylique, amidon (amidon de maïs), cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, macrogol/PEG 3350, polyalcool de vinyle, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, sulfate de lauryle de sodium, talc.

Le comprimé PregVit folic 5[®] bleu foncé (p.m.) contient : AD&C bleu n° 1, AD&C bleu n° 2, alcool butylique normal, alcool isopropylique, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, macrogol/PEG 3350, polyalcool de vinyle, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, sulfate de lauryle de sodium, talc.

Ce produit ne contient pas de lactose, pas de gliadine-gluten et pas de tartrazine.

Ce produit est certifié Casher  et Halal .

Les formes posologiques sont :

PregVit folic 5[®] est présenté en boîte de 30 jours contenant 30 comprimés ovales roses (a.m.) et 30 comprimés ovales bleu foncé (p.m.) en plaquettes alvéolaires. Le symbole d'une femme enceinte est imprimé en rose sur chacun des comprimés.



MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser PregVit folic 5[®], consultez votre médecin ou professionnel de la santé :

- Si vous avez une carence en vitamine B₁₂ : L'acide folique devrait être pris avec la vitamine B₁₂ afin d'éviter tout problème potentiel du système nerveux. Toute dose d'acide folique supérieure à 1 mg par jour peut nécessiter une surveillance de la vitamine B₁₂ par un médecin ou un professionnel de la santé.
- Si vous avez des troubles d'épilepsie et prenez des anti-épileptiques (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, acide valproïque) : Il se peut que vous ayez une augmentation de vos crises si vous prenez de l'acide folique.

Garder ce produit hors de la portée des enfants. La surdose accidentelle de produits contenant du fer est l'une des principales causes d'empoisonnement mortel chez les enfants de moins de 6 ans. Chaque comprimé PregVit folic 5[®] rose (a.m.) contient 35 mg de fer élémentaire. Le comprimé PregVit folic 5[®] bleu foncé (p.m.) ne contient pas de fer.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles.

Avisez votre médecin, pharmacien ou professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments, incluant des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, des produits de santé naturels ou des suppléments vitaminiques-minéraux.

La liste des médicaments pouvant interagir avec PregVit folic 5[®] comprend plus particulièrement :

- Les médicaments d'hormones thyroïdiennes : L'absorption de médicaments pour la thyroïde pourrait être réduite s'ils sont pris en même temps que des suppléments de fer ou de calcium. Les médicaments pour la thyroïde devraient être pris quatre heures avant ou après l'ingestion des comprimés PregVit folic 5[®] roses (a.m.) ou bleu foncé (p.m.).
- Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase : Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (incluant la sulfasalazine, la triméthoprim, le triamterène) inhibent l'absorption et le métabolisme de l'acide folique.
- Les anti-épileptiques : Les anti-épileptiques réduisent l'absorption de l'acide folique. Les suppléments d'acide folique ont augmenté les crises chez certaines personnes souffrant d'épilepsie.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez un comprimé rose (a.m.) chaque matin, à jeun, une heure avant le petit déjeuner, avec un verre d'eau. Évitez de manger durant l'heure qui suit la prise du comprimé rose, ceci afin de faciliter l'absorption du fer. Si vous souffrez de nausées et/ou de vomissements le matin (nausées et vomissements de la grossesse), prenez le comprimé rose (a.m.) au moins deux heures après le petit déjeuner. Prenez un comprimé bleu foncé (p.m.) chaque soir avec un verre d'eau, durant l'heure qui précède ou qui suit votre repas pour faciliter l'absorption du calcium.

Ce produit vous a été spécifiquement prescrit en fonction de votre bilan de santé actuel. Ne le donnez pas à d'autres personnes même si vous pensez qu'elles pourraient en bénéficier. Vous-même ne devez pas l'utiliser pour une condition autre que celle pour laquelle le produit vous a été prescrit.

Les comprimés ne sont pas conçus pour être écrasés ou coupés en deux. Si vous avez de la difficulté à les avaler, consultez votre médecin ou un professionnel de la santé.

Cas spéciaux :

- Les femmes consommant des aliments riches en calcium au petit déjeuner peuvent prendre le comprimé PregVit folic 5[®] rose (a.m.) au moins deux (2) heures après le petit déjeuner. Après l'administration du comprimé rose (a.m.), il est recommandé d'attendre une (1) heure additionnelle avant de manger, ceci afin d'optimiser l'absorption du fer.

- Les femmes souffrant de nausées et/ou vomissements le matin, pour qui il est difficile de prendre des suppléments de vitamines-minéraux à jeun, peuvent prendre le comprimé PregVit folic 5[®] **rose (a.m.)** au moins deux (2) heures après le petit déjeuner. Après l'administration du comprimé **rose (a.m.)**, il est recommandé d'attendre une (1) heure additionnelle avant de manger, ceci afin d'optimiser l'absorption du fer.
- Pour les femmes consommant l'hormone lévothyroxine le matin, il est recommandé de prendre le comprimé PregVit folic 5[®] **rose (a.m.)** à au moins quatre (4) heures d'intervalle afin d'optimiser l'absorption de la lévothyroxine. Pour les femmes consommant de la lévothyroxine au coucher, il est recommandé de prendre le comprimé PregVit folic 5[®] **bleu foncé (p.m.)** à au moins quatre (4) heures d'intervalle afin d'optimiser l'absorption de la lévothyroxine.

Surdose :

En cas de surdose accidentelle, communiquez immédiatement avec un médecin ou un **Centre régional antipoison**.

N'excédez pas la dose recommandée.

Dose oubliée :

En cas d'oubli, la dose manquée devrait être prise le plus tôt possible : un comprimé rose (a.m.) et un comprimé bleu foncé (p.m.) devraient être pris sur 24 heures. Il est recommandé de prendre le comprimé PregVit folic 5[®] rose (a.m.) et le comprimé bleu foncé (p.m.) à au moins quatre (4) heures d'intervalle afin d'optimiser l'absorption des éléments nutritifs.

L'horaire d'administration prescrit devrait se poursuivre conformément aux directives du médecin ou du professionnel de la santé.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires : Les réactions indésirables les plus courantes associées aux suppléments de vitamines-minéraux sont des symptômes gastro-intestinaux telles la constipation, la diarrhée, la nausée et l'irritation gastrique.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive.

Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PregVit folic 5[®], veuillez communiquer avec votre médecin, pharmacien ou professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (15 à 30°C).

Protéger de l'humidité. Le contact avec l'humidité peut provoquer la décoloration ou l'érosion du comprimé.

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

POUR RAPPORTER DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille, par le Programme Canada Vigilance, l'information sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone sans frais : 866 234-2345

Télécopieur sans frais : 866 678-6789

Site web : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste :

Bureau national de Canada Vigilance

Division de l'information sur l'innocuité

et l'efficacité des produits de santé

Direction des produits de santé commercialisés

Direction générale des produits de santé et des aliments

Santé Canada

Pré Tunney, 1A : 0701C

Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : *Si vous avez besoin d'information en lien avec le traitement de l'effet secondaire, veuillez s'il-vous-plaît communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme de Canada Vigilance n'offre pas de consultation médicale.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le manufacturier, Duchesnay Inc. :

2925, boul. Industriel

Laval, Québec, Canada

H7L 3W9

Tél. : 1 888 666-0611

Télec. : 1 888 588-8508

Ce feuillet a été préparé par Duchesnay Inc.

Dernière révision : 7 janvier 2009