

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrPEDIAPRED®**

Phosphate sodique de prednisolone

Solution buvable, équivalant à 5 mg/5 mL de prednisolone

H02AB06

Glucocorticoïde/anti-inflammatoire

sanofi-aventis Canada Inc.  
2905, Place Louis-R.-Renaud  
Laval (Québec) H7V 0A3

Date d'approbation initiale :  
4 février 1997  
Date de révision :  
24 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263497

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

|  |         |
|--|---------|
| 2. CONTRE-INDICATIONS                                    | 04/2022 |
| 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS                         | 05/2022 |
| 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes | 05/2022 |

## TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....               | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS</b> .....   | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants .....  | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....   | <b>4</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques .....  | 4         |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....                            | 4         |
| 4.4 Administration .....   | 5         |
| 4.5 Dose oubliée.....  | 5         |
| <b>5 SURDOSAGE</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET<br/>CONDITIONNEMENT</b> ..... | <b>6</b>  |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....   | <b>6</b>  |
| 7.1 Populations particulières.....   | 11        |
| 7.1.1 Femmes enceintes .....   | 11        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent .....   | 12        |
| 7.1.3 Enfants.....   | 12        |
| 7.1.4 Personnes âgées.....   | 12        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....   | <b>12</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables .....   | 12        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....                   | 13        |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....                         | 14        |
| <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....  | <b>15</b> |
| 9.2 Aperçu.....  | 15        |
| 9.4 Interactions médicament-médicament .....   | 15        |
| 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....                              | 19        |
| <b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....                                | <b>19</b> |
| 10.1 Mode d'action .....   | 19        |
| 10.2 Pharmacodynamie .....   | 20        |
| 10.3 Pharmacocinétique .....   | 22        |

|  |   |    |
|--|---|----|
| 11   | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT ..... | 22 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....          |   | 23 |
| 13   | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....          | 23 |
| 15   | MICROBIOLOGIE.....                            | 23 |
| 16   | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....                 | 23 |
| RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT ..... |   | 24 |

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Traitement des états médicaux connus comme répondant à la PREDNISONNE ou à la PREDNISOLONE quand une action anti-inflammatoire ou encore immunosuppressive ou corticosurrénale supplémentaire ou substitutive s'impose.

Dans la plupart des indications, l'administration d'un glucocorticoïde procure un soulagement symptomatique sans toutefois exercer d'effet sur la pathologie sous-jacente. L'usage de ces médicaments n'écarte pas le recours aux autres traitements qui pourraient être requis.

#### **1.1 Enfants**

PEDIAPRED convient aux enfants ainsi qu'aux patients qui ont de la difficulté à avaler la forme posologique solide du médicament.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

PEDIAPRED est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Infections fongiques générales non traitées.
- Hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Toute maladie infectieuse (y compris la rougeole ou une infection évolutive non maîtrisée).
- Infections évolutives par certains groupes de virus de l'herpès (y compris l'hépatite, l'herpès, la varicelle, le zona).
- États psychotiques non maîtrisés par un traitement.
- Administration de vaccins vivants (lorsque PEDIAPRED est employé à des doses immunosuppressives).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

Il n'existe pas de posologies normalisées pour les corticostéroïdes oraux. Par conséquent lors de tout ajustement posologique, il faut tenir compte de l'âge et de la fonction rénale du patient, ainsi que de son poids et de la gravité de la maladie au moment de l'établissement de la posologie initiale du médicament.

#### **4.2 Posologie recommandée et modification posologique**

La posologie initiale varie de 5 mg à 60 mg de base de prednisolone par jour, selon la maladie à traiter. Dans les situations moins graves, de faibles doses sont généralement suffisantes, mais pour certains patients spécifiques, des doses initiales plus élevées peuvent être jugées nécessaires. La posologie initiale doit être maintenue, ou alors elle doit être ajustée jusqu'à ce qu'une réponse satisfaisante soit obtenue. Toutefois, si après une période de temps

raisonnable on n'obtient pas de réponse clinique satisfaisante, il faut arrêter alors le traitement par PEDIAPRED, puis faire passer le patient à un autre traitement approprié.

**IL IMPORTE DE SOULIGNER QUE LES POSOLOGIES VARIENT D'UN PATIENT À L'AUTRE ET QU'ELLES DOIVENT DONC ÊTRE INDIVIDUALISÉES SELON LA MALADIE ET LA RÉPONSE DU PATIENT.**

À l'obtention d'une réponse favorable au traitement, il faut déterminer la posologie d'entretien appropriée en diminuant la posologie initiale par petites doses dégressives, à intervalles appropriés, jusqu'à ce qu'on atteigne la dose efficace la plus faible capable de maintenir la réponse clinique adéquate. Il importe d'exercer une surveillance constante de la posologie.

Les situations pouvant nécessiter un ajustement posologique sont les changements de l'état clinique secondaire à une rémission ou à une exacerbation de la maladie, la réponse individuelle du patient, ainsi que les effets de l'exposition du patient à des situations stressantes qui ne sont pas directement liées à la maladie traitée. Dans ce dernier cas, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de prednisolone pour une période considérée compatible avec l'état du patient. Si après un traitement prolongé, il convient de cesser le médicament, il est recommandé de le faire de façon graduelle plutôt qu'abruptement pour éviter le syndrome de privation caractéristique d'une glucocorticothérapie.

| ÉQUIVALENCES POSOLOGIQUES EN MILLIGRAMMES DES GLUCOCORTICOÏDES <sup>1,2</sup> |         |
|---|---------|
| NOM   | MG/DOSE |
| Cortisone   | 25      |
| Hydrocortisone  | 20      |
| Prednisolone  | 5       |
| Prednisone  | 5       |
| Méthylprednisolone  | 4       |
| Triamcinolone   | 4       |
| Paraméthasone   | 2       |
| Bétaméthasone   | 0,6     |
| Dexaméthasone   | 0,75    |

1. Ces équivalences posologiques ne s'appliquent que pour l'administration par voie orale ou intraveineuse de ces composés.  
2. L'injection par voie intramusculaire de ces substances ou de leurs dérivés dans l'interligne articulaire peut avoir pour effet d'en modifier largement les propriétés relatives.

#### 4.4 Administration

Dans les cas où il convient d'administrer PEDIAPRED à raison d'une prise par jour, on recommande que le médicament soit pris le matin pour simuler le rythme circadien naturel de la sécrétion corticostéroïdienne.

#### 4.5 Dose oubliée

La conduite à tenir dépend du schéma posologique :

Une dose tous les deux jours : Il faut prendre la dose oubliée dès que possible durant la même matinée et revenir ensuite à l'horaire habituel. S'il est plus tard dans la journée, il faut attendre au lendemain matin et revenir à l'horaire habituel après avoir sauté une journée.

Une dose par jour : Il faut prendre la dose oubliée dès que possible et revenir à l'horaire habituel. S'il y a eu une journée sans dose, il faut sauter la dose oubliée et poursuivre selon l'horaire habituel. Il faut avertir le patient de ne pas doubler une dose pour compenser la dose oubliée.

Quelques doses par jour : Il faut prendre la dose oubliée dès que possible, et revenir à l'horaire habituel. S'il est l'heure de la prochaine dose, il faut doubler la dose et reprendre ensuite l'horaire habituel.

## 5 SURDOSAGE

On n'a pas fait état des effets de l'ingestion accidentelle de grandes quantités de prednisolone sur une très courte période de temps.

Le traitement du surdosage aigu consiste à procéder immédiatement au lavage gastrique ou à provoquer le vomissement. Dans le cas du surdosage chronique en présence d'une maladie grave requérant une stéroïdothérapie continue, la posologie de prednisolone peut alors n'être réduite que temporairement, ou encore, on peut instituer un traitement alternatif aux 2 jours.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique/ teneur/composition | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|---------------------------------------|---|
| Orale                 | Liquide, 5 mg/5 mL de prednisolone    | Arôme artificiel de framboise, eau purifiée, EDTA disodique, méthylparaben, phosphate disodique, phosphate monosodique, sorbitol. |

PEDIAPRED est une solution exempte de colorant, incolore ou légèrement jaunâtre, aromatisée à la framboise et présentée en flacons de 120 mL. Chaque 5 mL (1 c. à thé) de solution contient 5 mg de base de prednisolone (sous forme de phosphate sodique de prednisolone) dans un véhicule aqueux agréable au goût.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Ne prescrire que la plus faible posologie possible de corticostéroïdes pour contrôler la maladie à traiter et, lorsqu'il est possible de réduire la posologie, le faire graduellement.

Étant donné que les complications d'une glucocorticothérapie dépendent de la dose et de la durée du traitement, il importe de peser les risques et les avantages pour chaque cas, afin de déterminer la dose et la durée du traitement et s'il faut recourir à un traitement quotidien ou intermittent.

Il faut avertir les patients de ne pas abandonner abruptement le traitement par PEDIAPRED et de ne cesser le traitement que sous surveillance médicale. Il faut également prévenir les patients de toujours renseigner les médecins qu'ils consultent de la prise de PEDIAPRED et d'obtenir sur-le-champ des soins médicaux en cas de fièvre ou d'autres signes d'infection.

Utiliser les corticostéroïdes avec prudence dans les cas suivants : colite ulcéreuse non spécifique s'il y a possibilité de perforation; abcès ou toute autre infection pyogénique; diverticulite; anastomoses intestinales récentes; ulcère gastro-duodéal, évolutif ou latent; insuffisance rénale; hypertension; ostéoporose; cardiopathie; troubles thromboemboliques et diabète sucré.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Les données disponibles sont limitées. On a observé des cas de bec-de-lièvre chez la progéniture de souris, de rates et de hamsters auxquelles on avait administré des glucocorticoïdes en période de gestation. On a recensé peu d'études sur le pouvoir carcinogène et le pouvoir mutagène de la prednisolone chez les animaux.

### **Appareil cardiovasculaire**

Des rapports publiés semblent indiquer qu'il existe un lien entre l'utilisation de corticostéroïdes et une rupture de la paroi libre du ventricule gauche après un infarctus du myocarde récent; par conséquent, le traitement par des corticostéroïdes doit être employé avec prudence chez ces patients.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

PEDIAPRED pourrait causer une vision trouble, ce qui peut altérer la capacité de conduire (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). La prudence s'impose au volant et lors de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### Électrolytes

Des doses moyennes ou élevées de corticostéroïdes peuvent entraîner une augmentation de la tension artérielle, de la rétention sodique et hydrique ainsi qu'une excrétion potassique accrue. Ces effets sont moins susceptibles de se produire lors du traitement à fortes doses si l'on a recours à des dérivés synthétiques, à condition toutefois d'imposer au malade une restriction du sel et un supplément de potassium dans son régime alimentaire. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion du calcium.

#### Hypothyroïdie

L'effet des corticostéroïdes est plus marqué chez les patients qui souffrent d'hypothyroïdie.

#### Crise de phéochromocytome

Des cas de crise de phéochromocytome, laquelle peut être mortelle, ont été signalés après l'administration de corticostéroïdes. On ne doit administrer des corticostéroïdes aux patients atteints d'un phéochromocytome suspecté ou confirmé qu'après une évaluation appropriée des risques et des avantages.

#### Insuffisance corticosurrénale secondaire

On peut réduire à un minimum les risques d'insuffisance corticosurrénale secondaire provoquée par le médicament en réduisant graduellement la posologie. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi, s'il se produit un stress pendant cette période, il faut reprendre l'hormonothérapie. Comme il peut y avoir altération de la sécrétion minéralocorticoïde, il convient d'administrer du sel ou des minéralocorticoïdes conjointement ou singulièrement.

#### Suppression de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne

La suppression de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne provoquée par les glucocorticoïdes dépend de la dose et de la durée du traitement. Le rétablissement a lieu graduellement à mesure que la dose de stéroïdien est réduite et une fois le traitement terminé. Selon la posologie administrée et la durée du traitement, cette suppression pourra persister un certain temps après l'arrêt du traitement. Chez les patients qui suivent une corticothérapie et qui sont soumis à un stress imprévu, il est indiqué d'augmenter la posologie des corticostéroïdes à action rapide avant, durant et après le stress.

#### Syndrome de lyse tumorale

Depuis la commercialisation, un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez des patients atteints d'hémopathies malignes suite à l'utilisation de PEDIAPRED, seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Les patients à haut risque de SLT, tels que les patients présentant un taux de prolifération élevé, une charge tumorale élevée et une sensibilité élevée aux agents cytotoxiques, doivent être étroitement surveillés et des précautions appropriées doivent être prises (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Appareil digestif**

Une corticothérapie peut être prescrite en présence d'antécédents d'ulcères gastro-intestinaux, sous réserve d'une surveillance clinique et d'un examen endoscopique préalable, au besoin.

### **Sang**

User de prudence lorsqu'on administre de l'aspirine (AAS) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) conjointement avec des corticostéroïdes dans les cas d'hypoprothrombinémie.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

L'effet des corticostéroïdes est plus marqué chez les patients qui souffrent de cirrhose.

L'utilisation des corticostéroïdes exige une surveillance spécialement adaptée aux patients atteints d'insuffisance hépatique.

## Systeme immunitaire

### Infections

À moins d'avoir déjà contracté la varicelle ou la rougeole, les patients doivent éviter tout contact avec des sujets atteints de la varicelle, du zona ou de la rougeole. Les personnes exposées à l'une ou l'autre de ces infections pendant un traitement par PEDIAPRED doivent communiquer avec un médecin sans tarder, même en l'absence de symptômes.

Les patients qui reçoivent des médicaments qui ont une action immunosuppressive sont davantage susceptibles aux infections que les sujets en bonne santé. Il faut prévenir les patients immunodéprimés d'éviter toute exposition à la varicelle ou à la rougeole. L'évolution de la varicelle et de la rougeole risque d'avoir des conséquences plus graves, voire mortelles, chez les enfants et les adultes non immunisés ou qui n'ont jamais contracté ces maladies; il faut donc prendre toutes les précautions possibles pour éviter que ces sujets y soient exposés. On ignore si la gravité d'une telle infection peut être imputable à une corticothérapie antérieure ou à la maladie sous-jacente en cours de traitement. En cas d'exposition à la varicelle, il faut recourir au traitement prophylactique par immunoglobines antivarielleuses-antizostériennes (VZIG). En cas d'exposition à la rougeole, il faut recourir au traitement prophylactique par injection intramusculaire d'immunoglobines (IG) groupées. Si la varicelle se déclare, il faut envisager un traitement antiviral.

L'emploi de PEDIAPRED est contre-indiqué chez les patients atteints de la varicelle, de la rougeole ou d'une infection évolutive non maîtrisée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Il ne faut administrer aucun vaccin vivant aux patients qui suivent un traitement par des corticostéroïdes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). **Il ne faut pas non plus procéder à d'autres formes d'immunisation chez les patients sous corticothérapie, surtout lorsque les doses prescrites sont élevées, car on s'exposerait à des complications neurologiques et à un manque de réaction de la part des anticorps.**

Les autres personnes vivant avec le patient ne doivent pas recevoir le vaccin contre la poliomyélite administré par voie orale, en raison du risque de transmission du virus de cette maladie.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection et par ailleurs de nouvelles infections peuvent survenir au cours de la thérapie. La résistance du malade à l'infection et sa faculté d'en limiter l'étendue peuvent diminuer pendant l'administration des corticostéroïdes.

Si les corticostéroïdes doivent être utilisés en présence d'infections fongiques ou bactériennes, instituer un traitement anti-infectieux approprié et exercer une surveillance étroite.

En cas d'infestation à strongyloïdes (nématodes) connue ou soupçonnée, l'immunosuppression pourrait entraîner une surinfection et une dissémination causant une entérocolite grave et une septicémie (buccale) à Gram négatif potentiellement mortelle.

Limiter l'usage de corticostéroïdes en présence d'une tuberculose évolutive aux sujets atteints de tuberculose fulminante ou disséminée et chez qui les corticostéroïdes sont utilisés conjointement avec un traitement antituberculeux approprié.

Si les corticostéroïdes sont administrés à des malades souffrant d'une tuberculose latente ou réagissant à la tuberculine, il faut surveiller étroitement ces derniers car la maladie peut se

manifester de nouveau. Pendant une corticothérapie prolongée, ces patients doivent être soumis à une chimioprophylaxie.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Pendant une corticothérapie prolongée, il faut effectuer à intervalles réguliers les analyses usuelles de laboratoire telles qu'analyse d'urine et détermination de la glycémie 2 heures après un repas; il faut aussi surveiller la tension artérielle et le poids et obtenir des radiographies thoraciques. Chez les patients recevant des doses élevées de prednisolone, il faut effectuer régulièrement le dosage du potassium sérique. On doit approfondir les examens des voies digestives hautes chez les patients qui se plaignent de symptômes gastriques durant le traitement par ce médicament. En général, le traitement prolongé à une posologie supérieure à 8 mg/jour est associé à une fréquence accrue d'effets indésirables; des cas de troubles mentaux ont été associés aux doses supérieures à 40 mg/jour.

### **Appareil locomoteur**

#### Myasthénie grave

L'hospitalisation, avec stricte surveillance, est recommandée dans la thérapie de la myasthénie grave, puisque l'amélioration clinique peut être précédée par une aggravation transitoire des symptômes pouvant entraîner de la détresse respiratoire.

#### Tendinopathie

Les corticostéroïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition d'une tendinopathie, voire la rupture d'un tendon (rare). Ce risque est accru par l'utilisation concomitante de fluoroquinolones de même que chez les patients dialysés atteints d'hyperparathyroïdie secondaire ou ayant subi une greffe de rein, de cœur ou de poumon et les patients âgés de plus de 60 ans.

### **Ophtalmologie**

Des troubles de la vue peuvent être associés à l'utilisation de corticostéroïdes par voie générale ou topique. L'usage prolongé de corticostéroïdes peut provoquer l'apparition de cataractes sous-capsulaires postérieures ou de glaucome avec atteinte possible du nerf optique et peut accroître les risques d'infections oculaires secondaires d'origine fongique ou virale.

#### Choriorétinopathie

Le traitement par des glucocorticoïdes systémiques peut causer une choriorétinopathie, laquelle peut entraîner des troubles visuels, y compris une perte de vision. L'usage prolongé de glucocorticoïdes systémiques, même à de faibles doses, peut causer une choriorétinopathie. Si un patient traité par des glucocorticoïdes présente une vision floue ou d'autres troubles visuels, il doit être orienté vers un ophtalmologiste pour une évaluation des causes possibles (qui peuvent inclure la cataracte, le glaucome ou des maladies rares telles que la choriorétinopathie séreuse centrale).

#### Herpès simplex ophtalmique

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'herpès simplex ophtalmique à cause de la possibilité de perforation de la cornée.

### **Psychiatrie**

Les corticostéroïdes peuvent provoquer des troubles psychiques tels que l'euphorie, l'insomnie, les sautes d'humeur, les changements de personnalité et même la dépression grave et de réelles manifestations de psychose. Ils peuvent aussi aggraver un déséquilibre émotif déjà existant ou des tendances à la psychose.

### Dépendance/tolérance

Le traitement prolongé peut entraîner une dépendance psychologique et/ou physiologique (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). L'arrêt du traitement peut provoquer un syndrome de privation caractéristique d'une glucocorticothérapie dont les symptômes comprennent la fièvre, la myalgie, l'arthralgie et divers maux. Ces symptômes peuvent apparaître même chez des patients qui ne présentent aucun signe d'insuffisance surrénalienne.

### **Fonction rénale**

Chez les patients atteints de sclérodémie systémique, des cas de crise rénale sclérodermique (y compris des cas mortels) avec hypertension et/ou diminution de la production urinaire ont été rapportés avec une dose quotidienne de 15 mg ou plus de prednisolone. La pression artérielle et la fonction rénale (créatinine sérique) doivent donc être systématiquement vérifiées chez ces patients (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Santé sexuelle**

#### ***Reproduction***

Chez certains patients, les corticostéroïdes peuvent augmenter ou diminuer la motilité et le nombre des spermatozoïdes. On ignore cependant si la corticothérapie peut altérer la capacité de reproduction.

### **Peau**

Des cas d'acné, d'ecchymoses, de contusions, d'atrophie cutanée, d'hypertrichose, de purpura, de coloration anormale de la peau et de stries ont été signalés avec l'utilisation de PEDIAPRED (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il a été démontré que les préparations de phosphate sodique de prednisolone (corticostéroïdes) entraînent des effets tératogènes chez diverses espèces animales auxquelles furent administrées des doses équivalentes aux doses adéquates chez les humains. On ne dispose d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. PEDIAPRED est à prescrire en période de grossesse uniquement quand les avantages éventuels justifient les risques possibles pour le fœtus. Dans les études animales au cours desquelles on a administré du phosphate sodique de prednisolone à des rongeurs et à des lapines en période de gestation, on a noté une incidence accrue de becs-de-lièvre chez les rejetons (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les nourrissons nés de mères qui ont reçu des doses importantes de corticostéroïdes pendant la grossesse doivent être soigneusement surveillés afin de détecter tout signe d'hypoadrénalisme.

Un retard de croissance intra-utérine est possible chez les patientes souffrant de maladies chroniques qui doivent être traitées durant leur grossesse.

Il est justifié d'assurer une surveillance des paramètres cliniques (poids, diurèse) et biologiques du nouveau-né pendant un certain temps.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Le phosphate sodique de prednisolone se retrouve dans le lait maternel. La prudence s'impose lorsque PEDIAPRED est administré à une femme qui allaite.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les patientes qui reçoivent un traitement de longue durée comportant la prise de doses élevées.

### **7.1.3 Enfants**

Des cas de cardiomyopathie hypertrophique ont été rapportés après l'administration systémique de glucocorticoïdes à des nourrissons prématurés. Il faut réaliser des échocardiogrammes chez les nourrissons recevant des glucocorticoïdes systémiques afin de surveiller la structure et la fonction myocardiques.

Pendant une corticothérapie prolongée, la croissance et le développement des nourrissons et des enfants doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. L'administration de corticostéroïdes aux enfants doit donc se limiter à la plus faible dose qui assure un soulagement thérapeutique efficace.

Les enfants sont davantage susceptibles d'accuser une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) ou le syndrome de Cushing que les adultes. On a signalé des cas de suppression de l'axe HHS, de syndrome de Cushing et d'hypertension intracrânienne chez des enfants sous corticothérapie par voie orale, ce qui est souvent lié à un arrêt ou à une réduction de la corticothérapie ou à un passage à un autre médicament. Les manifestations de la suppression surrénalienne chez les enfants incluent les cas suivants : retard de la croissance linéaire, retard de gain pondéral, faibles taux de cortisol plasmatique et absence de réponse aux stimulations par l'ACTH. L'hypertension intracrânienne se manifeste, entre autres, par un bombement de la fontanelle, des céphalées et de l'œdème papillaire bilatéral.

### **7.1.4 Personnes âgées**

La clairance de la prednisolone est altérée chez les patients âgés. L'utilisation des corticostéroïdes exige une surveillance spécialement adaptée chez les sujets âgés.

Des cas d'acné, d'ecchymoses, de contusions, d'atrophie cutanée, d'hypertrichose, de purpura, de coloration anormale de la peau et de stries ont été signalés avec l'utilisation de PEDIAPRED (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les corticostéroïdes sont susceptibles de provoquer de multiples effets indésirables. Suivant l'administration de doses se trouvant dans la gamme thérapeutique, on a observé

essentiellement 2 types de réactions toxiques : d'une part, des symptômes de sevrage qui peuvent provoquer une insuffisance surrénalienne pouvant menacer le pronostic vital; d'autre part, après l'administration prolongée de doses élevées, on a noté des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique, de l'hyperglycémie, une augmentation de la vulnérabilité aux infections, des ulcères gastro-duodénaux, de l'ostéoporose, de la myopathie, des troubles du comportement, l'apparition de cataractes et une apparence cushingoïde. L'administration de doses uniques ou les traitements de courte durée (période de quelques jours) entraînent habituellement des effets moins nocifs. Les principes logiques suivants devraient guider l'approche thérapeutique : (i) recourir à un ou des modes de traitement classiques visant à maîtriser l'état du malade; (ii) soulever les avantages d'une stéroïdothérapie par rapport aux risques éventuels; (iii) instituer la thérapie en recourant à une posologie d'attaque élevée, puis ramener celle-ci aussitôt que possible à la posologie efficace minimum.

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, les fréquences des effets indésirables observées durant leur tenue peuvent ne pas correspondre aux fréquences relevées dans la pratique et ne doivent pas être comparées aux fréquences observées durant les études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables tirés des études cliniques contribuent à cerner les effets indésirables liés à l'emploi de médicaments et à établir des fréquences approximatives.

### **Troubles cardiaques**

Insuffisance cardiaque globale chez les patients susceptibles, cardiomyopathie hypertrophique chez les nourrissons prématurés, bradycardie.

### **Troubles endocriniens**

Irrégularité menstruelle, apparition d'un syndrome cushingoïde iatrogène, insuffisance corticosurrénale et hypophysaire secondaire surtout pendant les stress tels que traumatisme, intervention chirurgicale ou maladie; arrêt ou retard de la croissance chez les enfants; diminution de tolérance aux glucides; manifestations de diabète sucré latent; besoins accrus d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux chez les patients diabétiques; crise de phéochromocytome.

### **Déséquilibre hydrique et électrolytique**

Rétention sodique, rétention hydrique, perte de potassium, alcalose hypokaliémique.

### **Troubles gastro-intestinaux**

Ulcère gastro-duodéal avec risque de perforation ou d'hémorragie, pancréatite, ballonnement, œsophagite ulcéreuse.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Bilan azoté négatif dû au catabolisme des protéines.

### **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs**

Faiblesse musculaire, myopathie stéroïdienne, perte de la masse musculaire, ostéoporose, fractures par tassements vertébraux, nécrose aseptique de la tête du fémur et de l'humérus, fracture pathologique des os longs.

### **Troubles du système nerveux**

Convulsions, augmentation de la tension intracrânienne accompagnée de papillite (pseudo-tumeur cérébrale) se produisant habituellement après l'arrêt du traitement; vertiges, céphalées.

### **Troubles ophtalmologiques**

Cataractes subcapsulaires postérieures, augmentation de la tension intra-oculaire, glaucome, exophtalmie, vision floue, chorioretinopathie.

### **Troubles rénaux et urinaires**

Crise rénale sclérodermique\*

\* Parmi les différentes sous-populations, la prévalence de la crise rénale sclérodermique varie. Le risque le plus élevé a été signalé chez des patients atteints de sclérose systémique diffuse. Le risque le plus faible a été signalé chez les patients atteints de sclérose systémique limitée et de sclérodermie systémique juvénile.

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Retard de la cicatrisation des plaies, épiderme mince et fragile, pétéchies; ecchymoses, érythème facial, transpiration accrue; peut supprimer les réactions aux tests épidermiques.

### **Troubles vasculaires**

Hypertension.

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

### **Troubles endocriniens**

Inhibition de la fonction surrénalienne, atrophie corticosurrénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Troubles gastro-intestinaux**

Ulcération de la muqueuse de l'intestin grêle.

### **Troubles du système immunitaire**

Réactions d'hypersensibilité.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Hypokaliémie, alcalose métabolique. Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés en association avec PEDIAPRED lorsqu'il était utilisé chez des patients atteints d'hémopathies malignes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs**

Atrophie musculaire précédée d'une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme des protéines), rupture d'un tendon.

### **Troubles du système nerveux**

Crises convulsives.

### **Troubles psychiatriques**

Insomnie, euphorie, état dépressif à l'arrêt du traitement, agitation, épisodes pseudo-maniaques, délirium ou états confuso-oniriques.

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Acné, contusions, atrophie cutanée, hypertrichose, purpura, stries.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu

Étant donné que le phosphate sodique de prednisolone est métabolisé dans le foie, il existe la possibilité que l'administration concomitante d'autres médicaments métabolisés par voie hépatique puisse mener à des interactions (p. ex. des barbituriques). Un ajustement posologique peut être nécessaire pour les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques CYP450 hépatiques.

Il est recommandé d'augmenter la dose d'entretien des glucocorticoïdes lorsqu'on administre simultanément les médicaments suivants : des anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne); certains antibiotiques (rifampine); des anticoagulants (coumarine); et des bronchodilatateurs (éphédrine). Dans les cas où des glucocorticoïdes sont administrés en concomitance avec d'autres antibiotiques (érythromycine), du kétoconazole, des œstrogènes ou des préparations contenant des œstrogènes, il est recommandé de réduire la dose de phosphate sodique de prednisolone.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Nom propre/<br>nom usuel                 | Source de<br>preuves | Effet             | Commentaire clinique   |
|--|----------------------|-------------------|--|
| Alcool                                   | T                    | ↑ de l'effet      | L'alcool et la prednisolone peuvent tous deux irriter le tube digestif. L'effet peut être potentialisé par leur prise concomitante.  |
| Antiacides                               | T                    | ↓ de l'absorption | Les antiacides peuvent diminuer l'absorption de la prednisolone.   |
| Anticholinestérases                      | T                    | ↓ de l'efficacité | Dans les cas de myasthénie graves, il peut y avoir antagonisme des effets anticholinestérasiques.  |
| Anticoagulants<br><br>(p. ex. coumarine) | T                    | ↑ de l'efficacité | L'efficacité des anticoagulants coumariniques peut être augmentée par l'administration concomitante de corticostéroïdes; une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) ou du temps de prothrombine s'impose pour éviter les saignements spontanés. |

| Nom propre/<br>nom usuel  | Source de<br>preuves | Effet   | Commentaire clinique  |
|---|----------------------|---|---|
| Cyclosporine  | T                    | ↑ de la toxicité  | Chez les greffés, l'association de cyclosporine aux glucocorticoïdes peut accentuer les réactions toxiques.   |
| Inhibiteurs du CYP3A<br><br>(p. ex. produits contenant du cobicistat) | T                    | ↑ du risque d'effets secondaires des corticostéroïdes systémiques | Un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A, y compris par des produits contenant du cobicistat, peut augmenter le risque d'effets secondaires des corticostéroïdes systémiques. Il faut éviter cette association à moins que les bienfaits l'emportent sur le risque accru de tels effets secondaires, auquel cas les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.  |
| Glucosides digitaliques<br><br>(p. ex. digoxine)                      | T                    | ↑ de la toxicité  | L'administration conjointe de glucosides digitaliques peut accroître le risque de toxicité digitalique associée à l'hypokaliémie.<br><br>La prudence s'impose si la digoxine est utilisée en association parce que l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des glucosides cardiaques. Commencer par corriger toute hypokaliémie et assurer une surveillance des paramètres cliniques, électrolytiques et électrocardiographiques. |

| Nom propre/<br>nom usuel  | Source de<br>preuves | Effet   | Commentaire clinique   |
|---|----------------------|---|--|
| Anticonvulsivants<br>inducteurs<br>enzymatiques   | T                    | ↓ de la<br>concentration<br>plasmatique et<br>de l'efficacité             | <p>Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques doivent être utilisés en association avec prudence. Il existe un risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticostéroïdes causée par l'augmentation de leur métabolisme hépatique par l'agent inducteur.</p> <p>Les conséquences sont particulièrement importantes dans les cas de traitement de la maladie d'Addison par l'hydrocortisone et de greffe. Il est recommandé de surveiller les paramètres cliniques et biologiques et d'ajuster la posologie des corticostéroïdes pendant et après le traitement par l'agent inducteur.</p>                         |
| Fluoroquinolones  | T                    | ↑ du risque de<br>tendinopathie   | Il y a une augmentation possible du risque de tendinopathie, voire de rupture d'un tendon (rare), en particulier chez les patients soumis à une corticothérapie de longue durée.   |
| Médicaments<br>hypokaliémiants<br><br>(p. ex. diurétiques<br>hypokaliémiants en<br>monothérapie ou en<br>association, laxatifs<br>stimulants,<br>amphotéricine B<br>administrée par voie<br>intraveineuse,<br>tétracosactide) | T                    | ↑ du risque<br>d'hypokaliémie<br>et de troubles<br>du rythme<br>cardiaque | <p>L'utilisation concomitante de médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants en monothérapie ou en association, laxatifs stimulants, amphotéricine B administrée par voie intraveineuse, tétracosactide) doit se faire avec prudence en raison du risque accru d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie et correction, au besoin.</p> <p>L'hypokaliémie est un facteur qui favorise l'apparition de troubles du rythme cardiaque (en particulier de torsades de pointes) et accroît la toxicité de certains médicaments. Par conséquent, les médicaments pouvant causer une hypokaliémie participent à de nombreuses interactions.</p> |

| <b>Nom propre/<br/>nom usuel</b>   | <b>Source de<br/>preuves</b> | <b>Effet</b>  | <b>Commentaire clinique</b>   |
|--|------------------------------|---|---|
| Isoniazide   | T                            | ↓ de la<br>concentration<br>plasmatique   | L'administration simultanée d'isoniazide commande la prudence. Une hausse du taux d'acétylation et/ou de la clairance rénale pourrait réduire les concentrations plasmatiques et, de ce fait, l'efficacité de l'isoniazide. Une surveillance des paramètres cliniques et biologiques est recommandée. |
| Médicaments<br>contenant du<br>potassium et du<br>sodium                                     | T                            | ↑ de l'absorption<br>de sodium et<br>d'eau<br><br>↑ de la sécrétion<br>de potassium | Les glucocorticoïdes augmentent l'absorption de sodium et d'eau et la sécrétion de potassium. Une surveillance est recommandée.   |
| AINS   | T                            | ↑ du risque<br>d'ulcères et<br>d'hémorragie   | L'administration simultanée d'AINS peut accroître le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinaux.  |
| Agents provoquant<br>une déplétion<br>potassique<br><br>(p. ex. diurétiques<br>thiazidiques) | T                            | ↑ de<br>l'hypocalcémie<br>et de<br>l'hypokaliémie                                   | Les agents provoquant une déplétion potassique (p. ex. les diurétiques thiazidiques) peuvent accentuer l'hypocalcémie et l'hypokaliémie secondaires à la glucocorticothérapie.  |
| Salicylés  | T                            | ↓ de la<br>concentration<br>plasmatique   | Les concentrations sériques de salicylés peuvent diminuer en cas d'administration concomitante avec des glucocorticoïdes.   |

| Nom propre/<br>nom usuel | Source de<br>preuves | Effet                                       | Commentaire clinique  |
|--------------------------|----------------------|---|---|
| Vaccins                  | T                    | ↓ de la réaction<br>immunologique           | La réaction immunologique aux vaccins et aux anatoxines est diminuée par les glucocorticoïdes, qui risquent également de potentialiser la réplication des micro-organismes dans le cas de vaccins atténués (p. ex. vaccin antirougeoleux).<br><br>Toutefois, l'immunisation peut être réalisée chez les patients qui reçoivent des corticostéroïdes comme traitement substitutif, p. ex. dans le cas de la maladie d'Addison.   |
|                          | T                    | ↑ de la maladie<br>induite par le<br>vaccin | L'administration de vaccins vivants atténués est contre-indiquée même durant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie; il existe un risque de maladie généralisée potentiellement mortelle induite par le vaccin. Sauf en cas d'utilisation par inhalation et locale, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les patients qui prennent des corticostéroïdes à des doses immunosuppressives (c.-à-d. plus de 2 mg/kg de poids corporel ou plus de 20 mg/jour ou l'équivalent pour les personnes pesant plus de 10 kg traitées pendant plus de 14 jours). |

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les glucocorticoïdes peuvent fausser les examens de laboratoire et de radiologie pour le dosage de la T<sub>3</sub> sérique ou de l'iode organique lié aux protéines, réduire de façon minimale les taux de T<sub>4</sub> ou décroître la captation de l'iode 131.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

PEDIAPRED est un dérivé corticostéroïde synthétique doté principalement de propriétés glucocorticoïdes, mais exerçant aussi une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive.

Le phosphate sodique de prednisolone appartient à la classe pharmacologique des glucocorticoïdes/anti-inflammatoires. Suivant son absorption systémique, le médicament traverse la membrane cellulaire et forme un complexe avec les récepteurs spécifiques du cytoplasme. Ce complexe peut passer dans le noyau de la cellule, se fixer à l'ADN et stimuler la transcription de l'ARNm. Les réponses cellulaires subséquentes donnent lieu à une variété d'effets localisés et généraux. Les processus inflammatoires tels qu'œdème, formation de dépôts de fibrine, diminution de la synthèse des prostaglandines / thromboxane, dilatation capillaire, migration des leucocytes et stade de la phagocytose de la guérison des plaies et de la cicatrisation sont tous inhibés. Il se produit aussi une suppression des réactions immunitaires. Du point de vue métabolique, le catabolisme des protéines et l'augmentation de la gluconéogenèse conjointement avec la diminution de l'utilisation périphérique du glucose donnent lieu à des réserves de glucose dans le foie, à l'élévation de la glycémie et à l'insulinorésistance (effet diabétogène). Pendant le traitement, il y a augmentation de la lipolyse qui peut entraîner une distribution anormale des gras (effet cushingoïde). Il se produit une mobilisation du calcium osseux dont l'excrétion est rénale. En règle générale, les glucocorticoïdes augmentent le taux de filtration glomérulaire et favorisent l'excrétion de l'urate.

Sur le plan de l'équilibre électrolytique et du bilan hydrique, le sodium a tendance à subir une réabsorption, alors qu'il y a excrétion de potassium et d'hydrogène ce qui entraîne une rétention d'eau et un risque d'alcalose hypokaliémique.

Suivant son administration par voie orale, la prednisolone est rapidement et bien absorbée à partir des voies gastro-intestinales. La solution buvable PEDIAPRED confère un pic plasmatique de prednisolone de 20 % supérieur et atteint environ 15 minutes plus rapidement que les formulations du médicament sous forme de comprimés. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques de la prednisolone est de 70 % à 90 % et sa demi-vie d'élimination du plasma est de 2 à 4 heures. Le métabolisme du médicament se fait surtout dans le foie et son excrétion est urinaire sous forme de sulfoconjugués et glycuconjugués.

## 10.2 Pharmacodynamie

Le phosphate sodique de prednisolone est un corticostéroïde synthétique doté principalement d'une activité glucocorticoïdienne. Ses actions primaires s'exercent par contrôle de la synthèse des protéines, déclenchant des effets spécifiques à l'intérieur de systèmes métaboliques spécifiques. De façon générale, les corticostéroïdes exercent leur action par : (i) conversion de protéines en glucides, protégeant ainsi les fonctions cérébrales glucodépendantes par stimulation de la formation de glucose; (ii) diminution de l'utilisation de glucose dans les tissus périphériques et augmentation des réserves de glycogène dans le foie; (iii) stimulation de la gluconéogenèse par une activité périphérique et hépatique ainsi que du catabolisme des protéines favorisant la mobilisation des acides aminés comme substrat à la production de glucose/glycogène.

Bien que les glucocorticoïdes n'exercent qu'une légère activité minéralocorticoïde, la prednisolone a la faculté de favoriser l'entrée du sodium et la sortie du potassium à travers la membrane cellulaire, et de réduire l'absorption de calcium au niveau des voies digestives. Pour des raisons encore mal connues, le traitement prolongé par la prednisolone peut causer de l'hypertension, mais on ne croit pas que ce phénomène soit attribuable à un déséquilibre électrolytique. On a observé une diminution de la formation osseuse et une augmentation de la résorption qui est attribuable à la diminution de l'absorption de calcium qui a pour effet de réduire les concentrations de calcium plasmatique et d'accroître la sécrétion de PTH ainsi que l'activité des ostéoclastes.

Les quantités excessives de glucocorticoïdes comme la prednisolone provoquent une perte de la masse des muscles squelettiques. On ignore quelle est la nature de ce mécanisme.

Le médicament exerce divers effets sur le système nerveux central tels qu'élévation de l'humeur, euphorie et insomnie. Ces effets sont dus en toute probabilité à une excitabilité cérébrale non associée aux taux de sodium ou de potassium.

Les glucocorticoïdes augmentent la teneur sanguine en hémoglobines et en globules rouges, et retardent l'érythropagie. Ils augmentent le nombre de leucocytes polynucléaires, mais diminuent les lymphocytes, les éosinophiles et les monocytes. Il se produit aussi une réduction plus marquée des lymphocytes T que des lymphocytes B.

Les glucocorticoïdes empêchent ou inhibent la réponse tissulaire au processus inflammatoire et réduisent les symptômes d'inflammation sans avoir d'effet sur la cause sous-jacente. Leur action s'exerce par inhibition de l'accumulation des neutrophiles, des leucocytes et des phagocytes mononucléés au siège de l'inflammation. Les glucocorticoïdes ont la faculté de prévenir et d'inhiber de façon efficace les réactions immunitaires à médiation cellulaire (réaction retardée) qui peuvent se produire selon des mécanismes analogues à ceux décrits pour l'activité anti-inflammatoire.

À l'instar des autres glucocorticoïdes, l'usage et la posologie de la prednisolone dépendent de la maladie à traiter, de la durée du traitement et de la réponse du patient. En règle générale, on réserve les doses élevées pour le traitement de courte durée et l'on administre la plus faible dose possible donnant une réponse thérapeutique adéquate pendant le traitement prolongé. La posologie quotidienne de la prednisolone varie de 5 à 100 mg.

La prednisolone est un agent très puissant et efficace, donc susceptible d'entraîner de multiples effets indésirables. Suivant l'administration de doses se trouvant dans la gamme thérapeutique, on a observé essentiellement 2 types de réactions toxiques : d'une part, des symptômes de sevrage qui peuvent provoquer une insuffisance surrénalienne pouvant menacer le pronostic vital; d'autre part, après l'administration prolongée de doses élevées, on a noté des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique, de l'hyperglycémie, une augmentation de la vulnérabilité aux infections, des ulcères gastro-duodénaux, de l'ostéoporose, de la myopathie, des troubles du comportement, l'apparition de cataractes et une apparence cushingoïde. L'administration de doses simples ou les traitements de courte durée (période de quelques jours) n'entraînent habituellement pas d'effets nocifs. Les principes logiques suivants devraient guider l'approche thérapeutique : (i) recourir à un ou des modes de traitements classiques visant à maîtriser l'état du malade; (ii) soupeser les avantages d'une stéroïdothérapie par rapport aux risques éventuels; (iii) instituer la thérapie en recourant à une posologie d'attaque élevée, puis ramener celle-ci aussitôt que possible à la posologie efficace minimum.

Durant le traitement prolongé, il faut effectuer à intervalles réguliers les analyses usuelles de laboratoire telles qu'analyse d'urine et détermination de la glycémie 2 heures après un repas; il faut aussi surveiller la tension artérielle et le poids et obtenir des radiographies thoraciques. Chez les patients recevant des doses élevées de prednisolone, il faut effectuer régulièrement le dosage du potassium sérique. Chez les patients qui ont des antécédents de troubles digestifs, il faut effectuer des radiographies des voies digestives hautes. Le traitement prolongé à une posologie supérieure à 8 mg/jour est associé à une fréquence accrue des effets indésirables; des cas de troubles mentaux ont été associés aux doses supérieures à 40 mg/jour.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption :

La prednisolone est absorbée rapidement et presque complètement suivant l'administration par voie orale. Bien qu'elle se fixe de façon réversible (90 %), elle a une forte affinité avec les globulines fixant les corticostéroïdes (transcortine) et une moindre affinité avec l'albumine dans le plasma. Il faut user de prudence chez les patients ayant une capacité réduite de fixation des stéroïdiens aux protéines sériques, car les concentrations de prednisolone libre ou pharmacologiquement active peuvent varier. La prednisolone est la forme active; elle est aussi le métabolite actif de la prednisone, qui doit être transformée en prednisolone pour exercer une activité biologique. Les paramètres pharmacocinétiques de la prednisolone sont les suivants :

|  |           |
|--|-----------|
| Disponibilité par voie orale (%)                   | 82 ± 13   |
| Excrétion urinaire (%)                             | 90 à 95   |
| Clairance (mL.min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> ) | 8,7 ± 1,6 |
| Volume de distribution (L/kg)                      | 1,5 ± 0,2 |
| T <sub>1/2</sub> (h)                               | 2,2 ± 0,1 |

#### Métabolisme :

Le métabolisme de la prednisolone est surtout hépatique et son excrétion est principalement rénale.

### 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas réfrigérer. Refermer hermétiquement le flacon.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

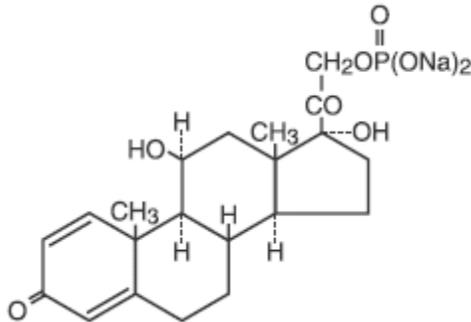
Dénomination commune : phosphate sodique de prednisolone

Nom chimique : phosphate de disodium et de 11 $\beta$ ,17-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dièn-21-yle

Formule moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P

Masse moléculaire : 484,39

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Granules friables ou poudre, de couleur blanche ou légèrement jaunâtre, aisément soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'alcool et le chloroforme, très peu soluble dans l'acétone et le dioxane.

### 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données disponibles sont limitées. On a observé des cas de bec-de-lièvre chez la progéniture de souris, de rates et de hamsters auxquelles on avait administré des glucocorticoïdes en période de gestation. On a recensé peu d'études sur le pouvoir carcinogène et le pouvoir mutagène de la prednisolone chez les animaux.

## LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

#### **PEDIAPRED**

Solution buvable, équivalant à 5 mg/5 mL de prednisolone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PEDIAPRED** et à chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PEDIAPRED**.

#### **Pourquoi PEDIAPRED est-il utilisé?**

PEDIAPRED est utilisé pour :

- aider à remplacer les corticostéroïdes que produit normalement le corps humain, ou
- soulager l'inflammation ou les allergies causées par de nombreuses maladies.

PEDIAPRED peut vous être prescrit dans le cadre d'un traitement pour un problème que vous pourriez avoir.

#### **Comment PEDIAPRED agit-il?**

PEDIAPRED agit en diminuant l'activité de votre système immunitaire. PEDIAPRED ralentira la réaction de votre corps à une maladie ou à une lésion.

#### **Quels sont les ingrédients de PEDIAPRED?**

Ingrédient médicamenteux : phosphate sodique de prednisolone

Ingrédients non médicamenteux : arôme artificiel de framboise, eau purifiée, EDTA disodique, méthylparaben, phosphate disodique, phosphate monosodique, sorbitol

#### **PEDIAPRED est offert sous la forme posologique suivante :**

Solution buvable, 5 mg / 5 mL

#### **N'utilisez pas PEDIAPRED si :**

- vous souffrez d'une infection fongique générale non traitée;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament ou à l'un des composants du contenant;
- vous avez une infection ou une maladie causée par le virus de l'herpès, par exemple varicelle, rougeole, hépatite, herpès ou zona;
- vous avez des épisodes psychotiques qui ne sont pas maîtrisés par un traitement;
- vous avez récemment reçu un vaccin vivant comme un vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PEDIAPRED afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous avez :**

- le sida ou d'autres infections;
- des problèmes d'estomac ou d'intestins;

- une maladie des os;
- un taux élevé de sucre dans le sang (diabète);
- une maladie cardiaque ou avez eu une crise cardiaque;
- une tension artérielle élevée ou basse;
- une maladie rénale ou des calculs rénaux;
- des problèmes de foie comme une cirrhose;
- des parasites appelés nématodes;
- une maladie pulmonaire;
- des douleurs ou des faiblesses musculaires;
- des problèmes de tendons;
- des problèmes de peau;
- une pilosité plus abondante que la normale;
- des troubles oculaires tels que glaucome, cataractes, infection à herpès ou tout problème de rétine;
- des problèmes touchant des glandes et hormones (système endocrinien) tels que :
  - faible taux de potassium ou de calcium,
  - problèmes de thyroïde (hypothyroïdie),
  - niveaux anormalement élevés de stress,
  - tumeurs dans les glandes surrénales;
- certains problèmes de santé mentale ou de l'humeur (tels que dépression, trouble du sommeil, sautes d'humeur).

#### **Autres mises en garde à connaître :**

- Si vous avez la sclérodermie (sclérodermie systémique), une maladie qui durcit la peau, des doses quotidiennes de 15 mg ou plus de PEDIAPRED peuvent augmenter le risque de crise rénale sclérodermique, ce qui peut causer une hausse de la tension artérielle et une baisse de la production d'urine.
- Si vous n'avez jamais eu la varicelle ou la rougeole, vous devez éviter tout contact avec des personnes qui ont la varicelle, le zona ou la rougeole.
  - Si vous avez été en contact avec ces infections, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé même si vous n'avez aucun symptôme.
- Vous ne devez recevoir aucun vaccin pendant votre traitement par PEDIAPRED.
- Les autres personnes qui vivent avec vous ne doivent pas recevoir le vaccin contre la poliomyélite administré par voie orale (par la bouche). Il existe un risque qu'elles vous transmettent le virus de la poliomyélite.
- PEDIAPRED pourrait fausser les résultats des tests cutanés.

#### **Syndrome de lyse tumorale**

- PEDIAPRED peut causer le syndrome de lyse tumorale. Il s'agit d'un problème où de grandes quantités de cellules cancéreuses sont tuées rapidement par le traitement. Leur contenu est ensuite libéré dans votre sang. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez un cancer qui affecte votre sang. Votre professionnel de la santé devrait vous surveiller de près si vous avez des niveaux élevés d'acide urique dans le sang.

#### **Hommes**

- PEDIAPRED pourrait modifier le nombre et l'action des spermatozoïdes chez certains hommes. On ignore si la capacité d'engendrer un enfant serait réduite.

#### **Femmes**

- Dites-le à votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, si vous essayez de devenir enceinte, si vous allaitez ou si vous prévoyez allaiter.
- Votre professionnel de la santé vous parlera des risques graves possibles que PEDIAPRED fait courir à votre enfant à naître si vous devenez enceinte.

### **Enfants**

- Le cœur d'un enfant pourrait devenir plus épais que la normale pendant un traitement par PEDIAPRED.
- Les enfants ont un plus grand risque d'être atteints de maladies touchant les glandes et les hormones, comme un syndrome de Cushing, pendant un traitement par PEDIAPRED.
- PEDIAPRED peut nuire à la croissance chez les enfants.

### **Personnes âgées**

- Des problèmes d'élimination de PEDIAPRED par le corps peuvent survenir chez les personnes âgées.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** PEDIAPRED peut causer une vision floue. Attendez de voir comment vous répondez à PEDIAPRED avant d'effectuer des tâches qui requièrent de l'attention.

**Avisez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui sont prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les produits naturels ou de médecines douces.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PEDIAPRED :**

- Anticholinestérases, des médicaments qui traitent la faiblesse des muscles squelettiques;
- Coumarine, utilisée pour éclaircir le sang;
- Éphédrine, utilisée pour prévenir l'hypotension (« basse pression »);
- Cyclosporine, utilisée pour prévenir le rejet d'un organe transplanté;
- Inhibiteurs du CYP3A (produits contenant du cobicistat);
- Glucosides digitaliques comme la digoxine, utilisés pour traiter des problèmes cardiaques ou l'hypertension (« haute pression »);
- Anticonvulsivants comme le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine, utilisés pour traiter l'épilepsie et les convulsions;
- Rifampicine, érythromycine et fluoroquinolones, des antibiotiques utilisés pour traiter les infections;
- Diurétiques, laxatifs, amphotéricine B et tétracosactide, des médicaments qui causent un faible taux de potassium;
- Isoniazide, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose;
- Ibuprofène et acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- Agents qui font diminuer les réserves de potassium (p. ex. diurétiques thiazidiques);
- Vaccins;
- Salicylés, comme l'aspirine, utilisés pour traiter la fièvre, la douleur et l'enflure;
- Antiacides, comme le carbonate de calcium, l'hydroxyde de magnésium ou l'hydroxyde d'aluminium, utilisés pour traiter les maux et les brûlures d'estomac;
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète;
- Médicaments contenant du potassium ou du sodium;

- Alcool. Des problèmes d'estomac pourraient se produire si vous consommez des boissons alcoolisées durant votre traitement par PEDIAPRED.

### **Comment prendre PEDIAPRED?**

- Pour aider à prévenir les maux d'estomac, prenez PEDIAPRED avec de la nourriture.
- Ne donnez pas PEDIAPRED à d'autres personnes.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé. Il pourrait réduire votre dose ou arrêter temporairement ou définitivement votre traitement si votre état de santé l'exige, si vous prenez certains autres médicaments ou si vous avez certains effets secondaires.

### **Dose recommandée :**

- Prenez PEDIAPRED selon les directives de votre professionnel de la santé.
- Ne prenez pas plus ni moins que la dose recommandée prescrite par votre professionnel de la santé.
- Ne changez pas la dose ni l'horaire pour la prise de vos doses à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire.
- N'arrêtez pas de prendre PEDIAPRED à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire.

### **Surdosage :**

|  |
|--|
| Si vous croyez avoir pris trop de PEDIAPRED, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous n'avez pas de symptômes. |
|--|

### **Dose oubliée :**

En cas d'oubli d'une dose de PEDIAPRED, si vous prenez :

Une dose tous les deux jours :

- Prenez la dose oubliée dès que possible si vous y pensez durant la même matinée. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.
- Si vous vous rendez compte de votre oubli plus tard dans la journée, attendez au lendemain matin pour prendre la dose. Sautez ensuite une journée et prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

Une dose par jour :

- Prenez la dose oubliée dès que possible puis prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.
- Si vous vous rendez compte de votre oubli le lendemain, sautez la dose oubliée et prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

Quelques doses par jour :

- Prenez la dose oubliée dès que possible, puis prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.
- Si vous vous rendez compte de votre oubli au moment de prendre la prochaine dose, doublez cette dose, puis prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PEDIAPRED?**

En prenant PEDIAPRED, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- indigestion
- diminution de l'appétit
- nervosité ou agitation
- trouble du sommeil
- gain de poids
- perte de muscles
- visage rouge
- transpiration abondante
- maux de gorge
- selles noires ou goudronneuses
- maux de tête

PEDIAPRED peut causer des résultats anormaux aux examens, aux radiographies, aux mesures de la tension artérielle et aux analyses d'urine et de sang. Votre professionnel de la santé demandera des évaluations avant et pendant votre traitement, puis va interpréter les résultats et vous dire s'il y a des anomalies qui pourraient nécessiter un traitement.

| <b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>   |  |                   |   |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet  | Communiquez avec votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|  | Uniquement si l'effet est sévère                 | Dans tous les cas |   |
| Inconnue   |  |                   |   |
| <b>Insuffisance rénale aiguë</b> (grave problème de rein) : quantités plus faibles d'urine ou absence d'urine, enflure dans les jambes, les chevilles ou les pieds, sensation de fatigue, sensation de confusion, nausées, douleur ou pression dans la poitrine, perte d'appétit |  |                   | X   |
| <b>Changements de comportement et d'humeur</b> : agitation, comportement agressif, hostilité, irritabilité, augmentation de la consommation de nourriture, confusion, hallucinations   |  | X                 |   |
| <b>Fracture</b> (os brisé) : douleur et enflure de la région autour de la fracture, incapacité de supporter son poids ou d'utiliser le membre touché   |  |                   | X   |
| <b>Bradycardie</b> (fréquence cardiaque anormalement lente)  |  |                   | X   |
| <b>Intolérance aux glucides</b> (incapacité de digérer certains glucides à cause d'un manque de certaines enzymes digestives) : diarrhée, ballonnements, gaz   | X  |                   |   |

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| <b>Œdème cérébral</b> (enflure dans le cerveau) : maux de tête, rythme cardiaque lent, irritabilité, faiblesse, difficulté à parler, somnolence, évanouissement, vomissements  |   | X |   |
| <b>Insuffisance cardiaque congestive</b> (cœur qui ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue, faiblesse, enflure dans les chevilles, les jambes et les pieds, toux, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers   |   |   | X |
| <b>Convulsions</b> : crises convulsives, spasmes, tremblement, crises d'épilepsie  |   |   | X |
| <b>Syndrome de Cushing</b> : visage arrondi « en pleine lune », peau fragile qui meurtrit facilement, fatigue intense, faiblesse musculaire, maux de tête, croissance ralentie chez les enfants  |   | X |   |
| <b>Fonction surrénalienne réduite</b> : fatigue, faiblesse, courbatures, nausées, vomissements, perte d'appétit, tension artérielle basse, sensation de tête légère, perte de pilosité, coloration anormale de la peau, perte de poids   |   |   | X |
| <b>Dépression</b> (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou excès de sommeil, changements de l'appétit ou du poids, retrait des situations sociales, idées de mort ou de suicide, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, perte de libido (pulsions sexuelles) | X |   |   |
| <b>Ulcères du tube digestif</b> : brûlures d'estomac, douleur persistante à l'estomac, perte d'appétit, perte de poids, difficulté à avaler, douleur à la poitrine, nausées  |   | X |   |
| <b>Déséquilibre électrolytique</b> : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier   |   | X |   |
| <b>Troubles oculaires</b> : vision floue, perte de vision, sensibilité à la lumière, irritation, douleur ou rougeur des yeux ou des paupières, augmentation de la pression oculaire, opacification du cristallin, yeux exorbités   |   | X |   |
| <b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision floue et fatigue   |   | X |   |
| <b>Crise hypertensive</b> (augmentation grave de la tension artérielle) : douleur à la poitrine, mal de tête avec confusion et vision floue,   |   |   | X |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| nausées, vomissements, essoufflement, crises convulsives  |   |   |   |
| <b>Hypersensibilité</b> (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, picotements oculaires, larmoiements  |   |   | X |
| <b>Cardiomyopathie hypertrophique</b> (muscle cardiaque épaissi) : essoufflement, douleur à la poitrine, battements cardiaques irréguliers  |   |   | X |
| <b>Infection</b> : fièvre et frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation de malaise général  |   |   | X |
| <b>Ostéonécrose</b> (minuscules fissures dans un os qui finissent par causer un affaissement) : douleur dans les os, amplitude de mouvement limitée dans une articulation ou un membre  |   |   | X |
| <b>Ostéoporose</b> (os minces et fragiles) : os fracturés, douleur, douleur au dos ou aux côtés qui empirent en position debout ou à la marche  |   | X |   |
| <b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements   |   |   | X |
| <b>Troubles de la peau</b> : acné, pilosité excessive, amaigrissement de la peau, éruption cutanée, ecchymoses, bosses rouges douloureuses, vergetures, douleur dans les articulations et les muscles   |   | X |   |
| <b>Faible fréquence cardiaque</b>   |   |   | X |
| <b>Rupture de tendon</b> : craquement ou déchirure d'un muscle dans un bras ou une jambe, douleur intense, ecchymoses, incapacité d'utiliser le membre (bras ou jambe) touché   |   |   | X |
| <b>Tuberculose</b> (réactivation de maladie pulmonaire) : toux, fièvre, perte de poids  |   |   | X |
| <b>Syndrome de lyse tumorale</b> (la mort rapide des cellules cancéreuses en raison du traitement) : changements des résultats de tests sanguins (acide urique, potassium, phosphore, calcium), convulsions, mictions absentes, urine foncée, rythme cardiaque irrégulier |   |   | X |
| <b>Changements des saignements vaginaux</b> : augmentation ou diminution du flux menstruel, tachetures, règles peu fréquentes, absence de règles  | X |   |   |
| <b>Vertiges</b> (sensation de tournoiement et d'étourdissement)   |   | X |   |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <b>Complication de plaie</b> : plaie qui ne guérit pas | X |  |  |
|--|---|--|--|

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Entreposage :**

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas réfrigérer. Refermer hermétiquement le flacon.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir davantage au sujet de PEDIAPRED, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur les médicaments. Vous pouvez l'obtenir en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca) ou en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 24 août 2022