

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

PrPEDIAPRED®
Solution de prednisolone
Solution, 5 mg / 5 mL de prednisolone (sous forme de phosphate sodique de prednisolone), buvable
Glucocorticoïde/anti-inflammatoire, code ATC : H02AB06

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

Date d'approbation initiale :
24 octobre 2000

Date de révision :
16 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272958

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

2. CONTRE-INDICATIONS	05/2020
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	04/2022
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	04/2022

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE Error! Bookmark not defined. TABLE DES MATIÈRES.....2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 4

1	INDICATIONS..... 4
1.1	Enfants 4
2	CONTRE-INDICATIONS 4
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4
4.1	Considérations posologiques 4
4.2	Dose recommandée et modification posologique 4
4.4	Administration 5
4.5	Dose oubliée 6
5	SURDOSAGE 6
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 7
7.1	Populations particulières 12
7.1.1	Femmes enceintes 12
7.1.2	Allaitement 12
7.1.3	Enfants..... 12
7.1.4	Personnes âgées..... 13
8	EFFETS INDÉSIRABLES 13
8.1	Aperçu des effets indésirables..... 13
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques 13
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché 14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses..... 15
9.4	Interactions médicament-médicament 15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire..... 19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
10.1	Mode d'action 20
10.2	Pharmacodynamie 20
10.3	Pharmacocinétique 22

11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	22
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....	23
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	23
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	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 EMBALLAGE.
- 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 Dose 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 ^{1,2}	
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 EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/compositio n	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.

Cancérogenèse 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.

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 la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). La prudence s'impose au volant et lors de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Endocrinien/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.

Syndrome de sevrage des stéroïdes

L'arrêt d'un traitement à long terme par des corticostéroïdes doit être effectué graduellement. Les risques associés à l'arrêt soudain d'un tel traitement sont les suivants : exacerbation ou récurrence de la maladie sous-jacente, insuffisance surrénalienne ou syndrome de sevrage des stéroïdes. Le syndrome de sevrage des stéroïdes peut se manifester sous la forme de divers signes et symptômes, dont voici les plus courants : fièvre, anorexie, nausées, léthargie, malaise, arthralgie, desquamation, faiblesse, hypotension et perte de poids.

Suppression de la fonction hypothalamo-hypophysio-surrénalienne

La suppression de la fonction hypothalamo-hypophysio-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 stéroïdes 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 la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Gastro-intestinal

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.

Hématologique

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.

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.

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 antivaricelleuses-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 la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

Il ne faut administrer aucun vaccin vivant aux patients qui suivent un traitement par des corticostéroïdes (voir la section 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 tests 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.

Musculosquelettique

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.

Ophtalmologique

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.

Psychiatrique

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 la section 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.

Rénal

Chez les patients atteints de sclérodémie systémique, des cas de crise rénale sclérodémique (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 la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

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 la section 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. Dans les études animales au cours desquelles on a administré du phosphate sodique de prednisolone à des souris, des rates et des lapines en période de gestation, on a noté une incidence accrue de becs-de-lièvre chez les rejetons (voir la section 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Selon les données d'études épidémiologiques, l'utilisation de glucocorticoïdes pendant le premier trimestre de grossesse pourrait accroître le risque de fente labiale et/ou de palatoschisis. PEDIAPRED ne devrait être employé pendant une grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques, y compris pour le fœtus.

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 Allaitement

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-hypophyso-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 la section 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) 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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Troubles cardiaques

Insuffisance cardiaque globale chez les patients susceptibles. Cardiomyopathie hypertrophique chez les nourrissons prématurés.

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 et du genou, 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, syndrome de sevrage des stéroïdes (voir la section 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 la section 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 des interactions médicamenteuses

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/ nom usuel	Source de 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 (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.
Cyclosporine	T	↑ de la toxicité	Chez les greffés, l'association de cyclosporine aux glucocorticoïdes peut accentuer les réactions toxiques.
Inhibiteurs du CYP3A (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.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Glucosides digitaliques (p. ex. digoxine)	T	↑ de la toxicité	<p>L'administration conjointe de glucosides digitaliques peut accroître le risque de toxicité digitalique associée à l'hypokaliémie.</p> <p>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.</p>
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	T	↓ de la concentration plasmatique et 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 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.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Médicaments hypokaliémiants (p. ex. diurétiques hypokaliémiants en monothérapie ou en association, laxatifs stimulants, amphotéricine B administrée par voie intraveineuse, tétracosactide)	T	↑ du risque d'hypokaliémie et de troubles du rythme cardiaque	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. 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.
Isoniazide	T	↓ de la concentration 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 contenant du potassium et du sodium	T	↑ de l'absorption de sodium et d'eau ↑ de la sécrétion 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 d'ulcères et d'hémorragie	L'administration simultanée d'AINS peut accroître le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinaux.
Agents provoquant une déplétion potassique (p. ex. diurétiques thiazidiques)	T	↑ de l'hypocalcémie et de l'hypokaliémie	Les agents provoquant une déplétion potassique (p. ex. les diurétiques thiazidiques) peuvent accentuer l'hypocalcémie et l'hypokaliémie secondaires à la glucocorticothérapie.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Salicylés	T	↓ de la concentration plasmatique	Les concentrations sériques de salicylés peuvent diminuer en cas d'administration concomitante avec des glucocorticoïdes.
Vaccins	T	↓ de la réaction 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). 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 induite par le 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-tests de laboratoire

Les glucocorticoïdes peuvent fausser les examens de laboratoire et de radiologie pour le dosage de la T_3 sérique ou de l'iode organique lié aux protéines, réduire de façon minimale les taux de T_4 ou décroître la captation de l'iode 131.

10 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 ⁻¹ kg ⁻¹)	8,7 ± 1,6
Volume de distribution (L/kg)	1,5 ± 0,2
T _{1/2} (h)	2,2 ± 0,1

Métabolisme :

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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 : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

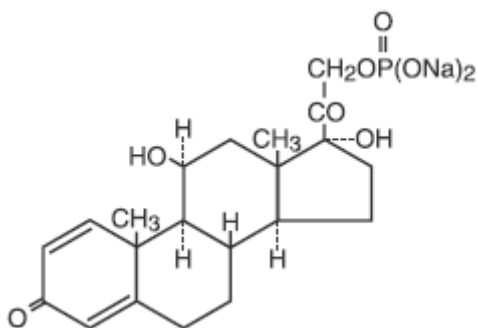
Substance pharmaceutique

Nom propre : phosphate sodique de prednisolone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₂₇Na₂O₈P et 484,39

Formule de structure :



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. Lors des études sur l'emploi de glucocorticoïdes pendant la gestation chez l'animal, on a observé une augmentation de l'incidence de palatoschisis chez la progéniture de souris, de rates et de lapines. On a recensé peu d'études sur le pouvoir carcinogène et le pouvoir mutagène de la prednisolone chez les animaux.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **PEDIAPRED®**

Solution de prednisolone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PEDIAPRED** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec 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 dans PEDIAPRED?

Ingrédients médicinaux : prednisolone (sous forme de phosphate sodique de prednisolone)

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

PEDIAPRED est disponible sous la forme posologique suivante :

Solution buvable, 5 mg / 5 mL

Ne prenez 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 :

Monographie de PEDIAPRED

- 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 sclérodémie (sclérodémie systémique), une maladie qui durcit la peau, des doses quotidiennes de 15 mg ou plus de PEDIAPRED peuvent augmenter le risque de crise rénale sclérodémique, 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 sevrage des stéroïdes :

- Un arrêt soudain du traitement pourrait entraîner :
 - **un syndrome de sevrage des stéroïdes**
 - **une insuffisance surrénale** (vos glandes surrénales ne produisent pas suffisamment d'hormones)
 - une aggravation ou une récurrence (reprise) de la maladie qui était traitée.

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.

Pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves, voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous.

Fertilité, grossesse et allaitement**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.
- Si vous êtes enceinte, pendant le premier trimestre de la grossesse : Utilisez PEDIAPRED seulement si votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Il décidera si les avantages de PEDIAPRED l'emportent sur les risques. En effet, PEDIAPRED pourrait augmenter le risque de problèmes touchant les lèvres et la bouche chez le bébé.

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.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

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

- Anticholinestérasés, 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?

- Prenez toujours PEDIAPRED en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Pour aider à prévenir les maux d'estomac, prenez PEDIAPRED par la bouche, 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.
- Si votre traitement doit être interrompu après une utilisation prolongée de PEDIAPRED, suivez les directives de votre médecin. Ce dernier pourrait vous demander de réduire progressivement la dose

de médicament que vous prenez. Si vous cessez soudainement de prendre PEDIAPRED, vous risquez de souffrir d'un **syndrome de sevrage des stéroïdes**.

- Ne cessez pas de prendre PEDIAPRED sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.
-

Dose habituelle :

- 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 pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PEDIAPRED, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence 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?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PEDIAPRED. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez 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.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Insuffisance rénale aiguë (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
Changements de comportement et d'humeur : agitation, comportement agressif, hostilité, irritabilité, augmentation de la consommation de nourriture, confusion, hallucinations		X	
Fracture (os brisé) : douleur et enflure de la région autour de la fracture, incapacité de supporter son poids ou d'utiliser le membre touché			X
Intolérance aux glucides (incapacité de digérer certains glucides à cause d'un manque de certaines enzymes digestives) : diarrhée, ballonnements, gaz	X		
Œdème cérébral (enflure dans le cerveau) : maux de tête, rythme cardiaque lent, irritabilité, faiblesse, difficulté à parler, somnolence, évanouissement, vomissements		X	

Insuffisance cardiaque congestive (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
Convulsions : crises convulsives, spasmes, tremblement, crises d'épilepsie			X
Syndrome de Cushing : visage arrondi « en pleine lune », peau fragile qui meurtrit facilement, fatigue intense, faiblesse musculaire, maux de tête, croissance ralentie chez les enfants		X	
Fonction surrénalienne réduite : 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
Dépression (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		
Ulcères du tube digestif : brûlures d'estomac, douleur persistante à l'estomac, perte d'appétit, perte de poids, difficulté à avaler, douleur à la poitrine, nausées		X	
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier		X	
Troubles oculaires : 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	
Hyperglycémie (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	
Crise hypertensive (augmentation grave de la tension artérielle) : douleur à la poitrine, mal de tête avec confusion et vision floue, nausées, vomissements, essoufflement, crises convulsives			X
Hypersensibilité (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, picotements oculaires, larmoiements			X

Cardiomyopathie hypertrophique (muscle cardiaque épaissi) : essoufflement, douleur à la poitrine, battements cardiaques irréguliers			X
Infection : fièvre et frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation de malaise général			X
Ostéonécrose : (petites ruptures dans un os menant à un collapsus éventuel) : douleur dans les os, la hanche, l'épaule et le genou, amplitude de mouvement limitée dans une articulation ou un membre, faiblesse ou perte musculaire, rupture de tendon, os fragiles (os qui se brisent facilement), os brisés ou fractures			X
Ostéoporose (os minces et fragiles) : os fracturés, douleur, douleur au dos ou aux côtés qui empirent en position debout ou à la marche		X	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements			X
Troubles de la peau : acné, pilosité excessive, amincissement de la peau, éruption cutanée, ecchymoses, bosses rouges douloureuses, vergetures, douleur dans les articulations et les muscles		X	
Syndrome de sevrage des stéroïdes : fièvre, perte d'appétit, nausées, faiblesse, agitation, douleurs articulaires, peau qui pèle, faible tension artérielle et perte de poids		X	
Rupture de tendon : 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
Tuberculose (réactivation de maladie pulmonaire) : toux, fièvre, perte de poids			X
Syndrome de lyse tumorale (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
Changements des saignements vaginaux : augmentation ou diminution du flux menstruel, tachetures, règles peu fréquentes, absence de règles	X		
Vertiges (sensation de tournoiement et d'étourdissement)		X	

Complication de plaie : plaie qui ne guérit pas	X		
--	---	--	--

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 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 :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

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

Dernière révision : 16 août 2023