MONOGRAPHIE

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

PrWINPRED®

Comprimés de prednisone USP

1 mg

Glucocorticoïde

AA Pharma INC.
1165 Credistone Road, Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7

Date de révision:

15 août 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 217117

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 20
SURDOSAGE.....22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 24

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....25
TOXICOLOGIE.....28
REFERENCES…….26

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS 29

Pr WINPRED®

Comprimés de prednisone USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé à 1 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Anomalies de la fonction corticosurrénale : insuffisance corticosurrénale chronique primaire (maladie d'Addison) en association avec un minéralocorticoïde ou un supplément de sodium; insuffisance corticosurrénale secondaire; syndrome adrénogénital (hyperplasie surrénale congénitale).

Affections allergiques : réactions allergiques d'origine médicamenteuse; traitement d'appoint des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes; traitement d'appoint de l'œdème de Quincke; rhinite allergique grave apériodique ou saisonnière; maladie sérique.

Affections du collagène : traitement d'entretien de certains cas de cardite rhumatismale aiguë; dermatomyosite systémique chez les enfants; lupus érythémateux systémique.

Affections dermatologiques : dermite atopique; dermite de contact; dermite exfoliative; dermite bulleuse herpétiforme; érythème polymorphe grave (syndrome de Stevens-Johnson); mycose fongoïde; pemphigus; psoriasis grave.

Affections gastro-intestinales : maladie inflammatoire de l'intestin; iléite régionale (maladie de Crohn).

Affections hématologiques : anémie hémolytique auto-immune; anémie hypoplasique congénitale; érythroblastopénie; thrombocytopénie secondaire chez les adultes; purpura thrombopénique idiopathique chez les adultes.

Inflammation d'origine non rhumatismale : bursite aiguë ou subaiguë; ténosynovite aiguë non spécifique.
Affections néoplasiques (traitement d'appoint) : indiqué pour l'administration en concomitance avec des antinéoplasiques spécifiques appropriés dans le traitement palliatif des affections néoplasiques suivantes et des problèmes qui y sont liés : leucémie lymphoïde aiguë ou chronique; lymphome de Hodgkin ou lymphome non hodgkinien.

Syndrome néphrotique : indiqué pour induire la diurèse ou la rémission de la protéinurie chez les patients présentant un syndrome néphrotique idiopathique (sans urémie), et pour améliorer le fonctionnement rénal chez les patients atteints de lupus érythémateux. Chez les patients

présentant un syndrome néphrotique idiopathique, un traitement à long terme peut être nécessaire pour éviter des rechutes fréquentes.

Maladie neurologique : traitement d'appoint de la méningite tuberculeuse en concomitance avec une rachianesthésie ou précédant cette dernière.

Affections ophtalmiques : choriorétinite; choroïdite postérieure diffuse; conjonctivite allergique non maîtrisée par voie topique; zona; iridocyclite; kératite non associée à l'herpès ou à une infection fongique; névrite optique; ophtalmie sympathique; uvéite postérieure diffuse.

Affections respiratoires : asthme bronchique; bérylliose; syndrome de Loeffler (pneumonite à éosinophiles ou syndrome hyperéosinophilique); pneumonie de déglutition; sarcoïdose symptomatique; traitement d'appoint de la tuberculose pulmonaire disséminée ou fulminante.

Affections rhumatismales : traitement d'appoint de la spondylarthrite ankylosante; rhumatisme psoriasique; polyarthrite rhumatoïde (y compris la polyarthrite juvénile); arthrite goutteuse aiguë.

Thyroïdite : thyroïdite non suppurée.

CONTRE-INDICATIONS

WINPRED est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Infections fongiques systémiques
- Patients recevant des doses de glucocorticoïdes à action immunosuppressive, à qui l'on administre des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués
- Herpès oculaire, sauf lorsque le médicament est utilisé en traitement d'urgence ou à court terme comme dans les cas de réactions d'hypersensibilité aiguë
- Patients atteints de rougeole et de varicelle, sauf lorsque le médicament est utilisé en traitement d'urgence ou à court terme comme dans les cas de réactions d'hypersensibilité aiguë
- Patients atteints d'un ulcère gastroduodénal et de colite ulcéreuse non spécifique
- Patients atteints de diverticulite
- Troubles peptiques liés à une infection virale ou bactérienne non maîtrisée par des anti- infectieux
- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation ou des composants du récipient (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les patients traités par des glucocorticoïdes et soumis à un stress inhabituel, on recommande d'augmenter la dose des glucocorticoïdes à action rapide avant, pendant et après la situation stressante.

La plus faible dose possible doit être utilisée pour maîtriser la maladie à traiter; si une réduction de la dose est possible, il faut qu'elle se fasse de manière graduelle. Comme les complications liées au traitement par glucocorticoïdes dépendent de la dose et de la durée du traitement, il importe d'évaluer les risques et les bienfaits pour chaque cas afin de déterminer la dose et la durée du traitement, et de savoir s'il faut recourir à un traitement quotidien ou

intermittent.

Il faut conseiller aux patients d'informer les médecins qu'ils consulteront au sujet de toute utilisation antérieure de glucocorticoïdes.

Carcinogenèse et mutagenèse
Des cas de sarcome de Kaposi ont été signalés chez des patients recevant un traitement par glucocorticoïdes. L'arrêt du traitement pourrait entraîner une rémission clinique.

Des cas de phéochromocytomes, qui peuvent être mortels, ont été signalés après l'administration de glucocorticoïdes systémiques. Dans les cas de phéochromocytome présumé ou avéré, les glucocorticoïdes ne doivent être administrés qu'après une évaluation appropriée des risques et des bienfaits.

Aucune étude adéquate n'a été menée chez les animaux afin d'évaluer le pouvoir cancérogène ou mutagène des glucocorticoïdes.

Appareil cardiovasculaire
Les rapports publiés indiquent une association apparente entre l'utilisation de glucocorticoïdes et la rupture de la paroi libre du ventricule gauche à la suite d'un infarctus du myocarde récent; par conséquent, le traitement par glucocorticoïdes doit être utilisé avec grande prudence chez ces patients.

Comme la rétention sodique, ainsi que l'œdème et la perte de potassium qui en résultent, peuvent survenir chez les patients recevant des glucocorticoïdes, ces derniers doivent être utilisés avec prudence et uniquement si cela est strictement nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Les glucocorticoïdes doivent aussi être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sur l'appareil cardiovasculaire, comme la dyslipidémie et l'hypertension, peuvent prédisposer les patients traités présentant des facteurs de risque cardiovasculaires existants à des effets cardiovasculaires supplémentaires, si l'on utilise des doses élevées et des traitements prolongés. Par conséquent, les glucocorticoïdes doivent être utilisés judicieusement chez ces patients; il convient de porter attention à la modification des risques et d'effectuer une surveillance cardiaque additionnelle au besoin.

Des cas de thrombose, y compris de thrombo-embolie veineuse, ont été signalés chez des patients traités par des glucocorticoïdes. Pour cette raison, les glucocorticoïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des troubles thrombo-emboliques ou qui y sont prédisposés.

Endocrinologie et métabolisme
On doit surveiller les patients qui reçoivent un traitement prolongé afin de déceler une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), le syndrome de Cushing et de l'hyperglycémie.

L'administration de doses pharmacologiques de glucocorticoïdes pendant des périodes prolongées peut entraîner une suppression de l'axe HHS (insuffisance corticosurrénale secondaire). Le degré et la durée de l'insuffisance corticosurrénale provoquée sont variables chez chaque patient et dépendent de la dose, de la fréquence et du moment de l'administration, ainsi que de la durée du traitement par glucocorticoïdes. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après l'arrêt du traitement; c'est pourquoi l'hormonothérapie devrait

être réinstaurée si une situation de stress survient pendant cette période. Comme la sécrétion des minéralocorticoïdes peut être altérée, il convient d'administrer du sel et/ou un minéralocorticoïde de façon concomitante. De plus, l'arrêt brusque du traitement par glucocorticoïdes peut mener à une insuffisance surrénale aiguë pouvant se révéler mortelle.

L'utilisation des glucocorticoïdes doit être évitée chez les patients atteints du syndrome de Cushing, car ils peuvent provoquer ou aggraver cette affection.

Tous les glucocorticoïdes font augmenter l'excrétion de calcium. Ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'ostéoporose.

Les glucocorticoïdes peuvent causer une augmentation de la glycémie, aggraver un diabète préexistant et prédisposer les patients recevant un traitement à long terme au diabète sucré.

Les glucocorticoïdes ont un effet plus important sur les patients atteints d'hypothyroïdie. Leur clairance métabolique est diminuée chez les patients atteints d'hypothyroïdie et augmentée chez les patients atteints d'hyperthyroïdie. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie en présence de changements liés à l'état du fonctionnement thyroïdien.

Un « syndrome de sevrage » des stéroïdes, apparemment sans rapport à l'insuffisance surrénale, peut aussi apparaître à la suite d'un arrêt brusque du traitement par glucocorticoïdes. Ce syndrome comprend des symptômes comme de l'anorexie, des nausées, des vomissements, de la léthargie, des céphalées, de la fièvre, des douleurs articulaires, de la desquamation, de la myalgie, une perte de poids et/ou de l'hypotension. Ces effets sont probablement dus au changement soudain de la concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'à la faible concentration de ces derniers.

Appareil digestif
Il faut faire preuve de prudence en présence d'anastomose intestinale récente lorsqu'on utilise des stéroïdes comme traitement spécifique ou traitement d'appoint, car les glucocorticoïdes peuvent accroître le risque de perforation. Les signes d'irritation péritonéale associés à une perforation gastro-intestinale chez les patients recevant des glucocorticoïdes peuvent être minimes ou absents.

Appareil circulatoire
L'acide acétylsalicylique (AAS) et les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec prudence en association avec les glucocorticoïdes chez les patients atteints d'hypoprothrombinémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction hépatique
La biotransformation et l'élimination de l'hydrocortisone sont significativement diminuées chez les patients atteints d'une maladie du foie; l'effet de l'hydrocortisone peut donc être plus important chez ces patients. L'effet des glucocorticoïdes est plus important chez les patients atteints de cirrhose.

Des doses élevées de glucocorticoïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

Système immunitaire
Les personnes prenant des glucocorticoïdes sont plus susceptibles de contracter des infections que les personnes saines. Les glucocorticoïdes peuvent masquer certains signes d'infections, et de nouvelles infections peuvent survenir en cours d'utilisation. Il peut y avoir une diminution de la résistance de l'organisme aux infections et une incapacité à les localiser. Des infections par tout agent pathogène, y compris les infections virales, bactériennes,

fongiques, causées par des protozoaires ou des helminthes, dans toute partie de l'organisme, peuvent être associées à l'utilisation des glucocorticoïdes en monothérapie ou en association avec d'autres immunosuppresseurs qui modifient l'immunité cellulaire, l'immunité humorale et le fonctionnement des neutrophiles. Ces infections peuvent être mineures, mais peuvent aussi être graves et parfois mortelles. L'augmentation des doses de glucocorticoïdes entraîne l'augmentation du taux de complications liées aux infections.

Infections fongiques
Il faut éviter d'utiliser des glucocorticoïdes en présence d'infections fongiques systémiques, car ils peuvent entraîner une exacerbation de ces dernières. On a signalé des cas où l'utilisation concomitante de l'amphotéricine B et de l'hydrocortisone a été suivie d'hypertrophie du cœur et d'insuffisance cardiaque congestive (voir CONTRE-INDICATIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Agents pathogènes particuliers
L'activation d'une maladie latente ou l'exacerbation d'infections intercurrentes peuvent se produire en raison de la présence d'agents pathogènes, y compris l'amibiase, la candidose, la cryptococcose, la mycobactériose, la nocardiose, les infections pneumocystiques et la toxoplasmose.

Il est recommandé d'exclure l'amibiase avant d'instaurer un traitement par glucocorticoïdes chez tout patient ayant séjourné dans une région tropicale ou chez tout patient présentant une diarrhée inexpliquée.

De même, les glucocorticoïdes doivent être utilisés avec grande prudence chez les patients qui présentent une infestation de *Strongyloïdes* (nématodes), ou chez qui l'on soupçonne une telle infestation. Chez ces patients, l'immunosuppression provoquée par la prise de glucocorticoïdes peut entraîner une hyperinfection à *Strongyloïdes* et une dissémination avec migration massive des larves, souvent accompagnées d'entérocolite grave et de septicémie à Gram négatif potentiellement mortelle.

Les glucocorticoïdes ne doivent pas être pris par les patients atteints d'accès pernicieux. À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée probante appuyant l'utilisation de stéroïdes pour traiter cette affection.

Tuberculose
L'utilisation de l'hydrocortisone chez les patients atteints de tuberculose active doit être limitée aux cas de maladie fulminante ou disséminée. Les glucocorticoïdes sont alors employés en association avec un traitement antituberculeux approprié pour la prise en charge de la maladie.

Il est nécessaire d'exercer une surveillance étroite si les glucocorticoïdes sont indiqués chez des patients atteints de tuberculose latente ou présentant une réaction à la tuberculine, car la maladie pourrait être réactivée. Ces patients doivent recevoir une chimioprophylaxie pendant un traitement par glucocorticoïdes prolongé.

Vaccination
L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant des doses de glucocorticoïdes à action immunosuppressive (voir CONTRE- INDICATIONS)**.**

L'administration de vaccins inactivés est permise; cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée. Des procédés d'immunisation indiqués peuvent être employés chez les

patients recevant des doses de glucocorticoïdes n'ayant pas d'action immunosuppressive.

Toutefois, le vaccin contre la variole est contre-indiqué pendant un traitement par glucocorticoïdes. D'autres procédés d'immunisation sont contre-indiqués chez les patients recevant des glucocorticoïdes, particulièrement ceux qui reçoivent des doses élevées, en raison de risques éventuels de complications neurologiques et d'absence de réponse de la part des anticorps.

Infections virales
Les infections virales, comme la varicelle et la rougeole, peuvent se révéler très graves ou même mortelles chez les enfants ou les adultes non immunisés recevant des glucocorticoïdes. Chez les enfants ou les adultes non immunisés qui n'ont pas contracté ces maladies, des précautions particulières doivent être prises pour éviter toute exposition. La contribution de la maladie sous- jacente et/ou du traitement préalable par glucocorticoïdes au risque est inconnue (voir CONTRE- INDICATIONS)**.**

Appareil locomoteur
On a observé une myopathie aiguë chez les patients recevant des doses élevées de glucocorticoïdes, survenant le plus souvent chez ceux atteints de troubles de transmission neuromusculaire (p. ex. myasthénie), ou chez ceux recevant en concomitance des agents de blocage neuromusculaire (p. ex. le pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée, peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et peut mener à la quadriparésie. Il peut se produire une élévation du taux de créatine kinase. Une amélioration clinique ou le rétablissement après l'arrêt du traitement par glucocorticoïdes peut prendre des semaines, voire des années.

Les glucocorticoïdes doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients atteints de myasthénie.

L'ostéoporose est un effet indésirable associé à l'utilisation à long terme de doses importantes de glucocorticoïdes. Ceux-ci diminuent l'ostéoformation et augmentent la résorption osseuse en raison de leur effet sur la régulation du calcium (p. ex. la diminution de l'absorption et l'augmentation de l'excrétion) et sur l'inhibition de la fonction des ostéoblastes. Ces composantes, associées à une diminution des protéines dans la matrice osseuse secondaire à une augmentation du catabolisme des protéines, ainsi qu'à une réduction de la production d'hormones sexuelles, peuvent entraîner une inhibition de la croissance osseuse chez les patients pédiatriques et l'apparition d'ostéoporose à tout âge. On doit porter une attention particulière aux patients présentant un risque accru d'ostéoporose (c.-à-d. les femmes ménopausées) avant d'instaurer un traitement par glucocorticoïdes.

Troubles neurologiques
Les glucocorticoïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de crises convulsives.

Les glucocorticoïdes systémiques ne doivent pas être utilisés pour traiter un traumatisme cérébral, comme l'ont montré les résultats d'une étude multicentrique. Ces résultats ont révélé un taux de mortalité accru dans les 2 semaines et dans les 6 mois suivant l'administration de succinate sodique de méthylprednisolone à des patients ayant subi un traumatisme, comparativement au placebo.

Des cas de lipomatose péridurale ont été signalés chez les patients recevant des glucocorticoïdes (y compris chez des enfants).

Ophtalmologie
L'utilisation des glucocorticoïdes peut provoquer des cataractes sous-capsulaires postérieures et du glaucome avec de possibles dommages aux nerfs optiques. Elle peut aussi favoriser la survenue d'infections oculaires secondaires causées par des bactéries, des champignons ou des virus.

On doit surveiller la tension intra-oculaire si le traitement par stéroïdes doit se poursuivre au-delà de 6 semaines, car cette dernière peut devenir élevée chez certaines personnes.

L'administration orale de glucocorticoïdes n'est pas recommandée dans le traitement de la névrite optique et peut mener à un risque accru de nouveaux épisodes.

Les glucocorticoïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'herpès oculaire en raison des risques de perforation cornéenne. Ils ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'herpès oculaire actif (voir CONTRE-INDICATIONS).

Le traitement par glucocorticoïdes a été associé à la choriorétinopathie séreuse centrale, qui peut entraîner un décollement de la rétine.

Psychiatrie
Des perturbations psychiques peuvent survenir pendant l'utilisation des glucocorticoïdes, allant de l'euphorie, l'insomnie, les sautes d'humeur, les modifications de la personnalité et la dépression grave aux manifestations de psychose franche. De plus, les glucocorticoïdes peuvent aggraver une instabilité émotionnelle ou des tendances psychotiques existantes.

Des réactions psychiatriques indésirables potentiellement graves peuvent se produire avec l'administration de stéroïdes systémiques. Les symptômes apparaissent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant l'instauration du traitement. La plupart de ces réactions disparaissent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, quoiqu'un traitement spécifique puisse être nécessaire.

Des effets d'ordre psychologique ont été signalés après l'arrêt du traitement par glucocorticoïdes, mais leur fréquence est inconnue.

On doit inciter les patients et leurs proches à consulter un médecin si des symptômes d'ordre psychologique apparaissent, particulièrement si on soupçonne le patient d'être d'humeur dépressive ou d'avoir des idées suicidaires. Les patients et leurs proches doivent être attentifs pour déceler toute perturbation psychiatrique possible qui peut survenir pendant ou immédiatement après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par stéroïdes systémiques.

Fonction rénale
Comme la rétention sodique, ainsi que l'œdème et la perte de potassium qui en résultent, peuvent survenir chez les patients recevant des glucocorticoïdes, ces derniers doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance rénale. Les glucocorticoïdes doivent également être utilisés avec prudence, et uniquement si cela est strictement nécessaire, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Hypersensibilité
Des réactions allergiques (comme l'œdème de Quincke) peuvent se produire. Vu les rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes signalés chez des patients recevant un traitement par glucocorticoïdes, il faut prendre des mesures de précaution

appropriées avant l'administration, particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'allergie à un médicament.

Fonction sexuelle/reproduction
Les glucocorticoïdes peuvent causer des menstruations irrégulières chez les femmes, ainsi que des anomalies liées à la motilité et au nombre des spermatozoïdes chez les hommes.

Des études menées chez les animaux ont montré une diminution de la fertilité associée aux glucocorticoïdes chez les mâles comme chez les femelles.

Populations particulières
Femmes enceintes
Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Dans le cadre d'études menées chez les animaux, les glucocorticoïdes ont facilement traversé le placenta et se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces lorsque celles-ci recevaient des doses équivalentes aux doses humaines. L'administration de glucocorticoïdes à des souris, des rates et des lapines en gestation a entraîné une plus grande fréquence de fente palatine chez la progéniture.

On a observé des cataractes chez des nourrissons nés de mères ayant reçu un traitement par glucocorticoïdes à long terme pendant leur grossesse.

Il n'existe pas de données suffisantes quant à l'innocuité du médicament chez la femme enceinte. C'est pourquoi le médicament ne doit être utilisé durant la grossesse ou chez les femmes aptes à procréer que si son administration est absolument nécessaire, et que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et pour l'embryon ou le fœtus.

Les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de glucocorticoïdes pendant leur grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une évaluation afin de déceler des signes d'insuffisance surrénale.

Les effets des glucocorticoïdes sur le travail et l'accouchement sont inconnus.

Femmes qui allaitent
Les glucocorticoïdes en administration systémique passent dans le lait humain et peuvent freiner la croissance des nourrissons allaités, interférer avec la production de glucocorticoïdes endogènes ou entraîner d'autres effets néfastes.

Étant donné le risque de réactions indésirables graves associées aux glucocorticoïdes chez le nourrisson allaité, ceux-ci ne doivent être administrés à la mère qui allaite que si les bienfaits du traitement pour cette dernière l'emportent sur les risques potentiels pour l'enfant.

Utilisation chez l'enfant
On pourrait observer une diminution de la vitesse de croissance chez les enfants qui reçoivent de faibles doses systémiques et dont les résultats aux analyses de laboratoire n'indiquent aucune suppression de l'axe HHS. Par conséquent, la vitesse de croissance pourrait être un indicateur plus sensible d'une exposition systémique aux glucocorticoïdes chez les enfants que certains tests de la fonction de l'axe HHS couramment utilisés.

Les enfants doivent recevoir la plus petite dose efficace pendant la plus courte durée afin de réduire au minimum les effets potentiels des glucocorticoïdes sur la croissance.

Comme les patients adultes, les enfants doivent faire l'objet d'une surveillance étroite qui

comprend la mesure fréquente de la tension artérielle, du poids, de la taille, de la tension intra-oculaire, ainsi qu'une évaluation clinique pour déceler la présence d'infection, de perturbations psychosociales, de thrombo-embolie, d'ulcère gastroduodénal, de cataracte et d'ostéoporose. Les nourrissons et les enfants qui reçoivent un traitement par glucocorticoïdes prolongé sont particulièrement à risque de présenter une augmentation de la pression intracrânienne.

Des doses élevées de glucocorticoïdes peuvent provoquer une pancréatite chez les enfants.

Utilisation chez le patient âgé
En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de réduction des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux dans cette population.

Surveillance et épreuves de laboratoire
Les glucocorticoïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en fonction des situations suivantes : pendant la rémission ou une exacerbation de la maladie; la réponse individuelle du patient au traitement; ou au moment où le patient vit un stress émotionnel ou physique comme une infection, une intervention chirurgicale ou une blessure.

La surveillance des signes et des symptômes d'insuffisance corticosurrénale secondaire due à des médicaments peut être nécessaire jusqu'à un an après la fin du traitement par glucocorticoïdes à long terme ou à doses élevées.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Remarque : Les réactions indésirables suivantes sont typiques à tous les glucocorticoïdes systémiques. Leur inscription dans cette liste ne signifie pas nécessairement que l'événement en question a été observé avec l'administration de cette préparation particulière.

Tableau 1. Réactions indésirables	
Classe de systèmes et organes	**Fréquence inconnue** **(ne peut être estimée à partir des données disponibles)**
Infections et infestations	Infection indécelable Infection opportuniste (par tout pathogène, dans toute partie du corps, de mineure à mortelle) Activation de l'infection (y compris la réactivation de la tuberculose) Augmentation de la sensibilité aux infections
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)	Sarcome de Kaposi (signalé chez des patients recevant un traitement par glucocorticoïdes)
Troubles sanguins et du système lymphatique	Leucocytose

Troubles du système immunitaire	Réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie et réactions anaphylactoïdes [p. ex. bronchospasme, œdème du larynx, urticaire]) Œdème de Quincke
Troubles endocriniens	Signes caractéristiques du syndrome de Cushing; Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso- surrénalien, particulièrement en période de stress comme dans le cas d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale ou d'une maladie Hirsutisme Hypertrichose Dépôts anormaux de gras Gain pondéral Visage rond Glycosurie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention sodique Rétention liquidienne Alcalose et hypokaliémie Diminution de la tolérance au glucose
Troubles psychiatriques	Perturbations psychiques/manifestations psychotiques (euphorie, insomnie, sautes d'humeur, modification de la personnalité, dépression, exacerbation de la labilité de l'affect ou d'un comportement psychotique préexistants)
Troubles du système nerveux	Augmentation de la pression intracrânienne avec œdème papillaire (hypertension intracrânienne bénigne) généralement après l'arrêt du traitement
	Crises convulsives Céphalées Névrite Neuropathie périphérique Paresthésie Vertiges Arachnoïdite Méningite Paraparésie/paraplégie Lipomatose péridurale
Troubles oculaires	Cataractes sous-capsulaires (associées à un traitement systémique prolongé et à doses élevées) Exophtalmie Glaucome Choriorétinopathie séreuse centrale

Troubles cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients prédisposés) Bradycardie Arrêt cardiaque Arythmie Cardiomégalie Collapsus circulatoire Embolie graisseuse Cardiomyopathie hypertrophique chez les bébés prématurés Rupture du myocarde à la suite d'un récent infarctus du myocarde Œdème pulmonaire Syncope Tachycardie Embolie Thrombophlébite Vascularite
Troubles vasculaires	Hypertension
Troubles gastro-intestinaux	Ulcère gastroduodénal (perforation et hémorragie possibles) Hémorragie gastrique Pancréatite Œsophagite ulcéreuse Perforation intestinale (du petit intestin ou du gros intestin, particulièrement chez les patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin) Distension abdominale Augmentation de l'appétit Nausées Augmentation des concentrations sériques d'enzymes hépatiques (généralement réversible après l'arrêt du traitement)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Pétéchies Ecchymoses Atrophie cutanée et sous-cutanée Atrophie de la peau Acné Dermite allergique Sensation de brûlure ou de picotements (particulièrement dans la région périnéale, après l'injection intraveineuse) Sécheresse de la peau/Exfoliation de la peau Érythème Hyperpigmentation de la peau Hypopigmentation de la peau Hyperhidrose Éruption cutanée Abcès stériles Stries cutanées Alopécie Érythème facial

Troubles musculo-squelettiques, osseux et du tissu conjonctif	Myopathie Faiblesse musculaire Ostéonécrose des têtes humérales et fémorales Ostéoporose Fracture pathologique Retard de croissance Arthropathie neuropathique Atrophie musculaire Malaise
Troubles des organes de reproduction et des seins	Menstruations irrégulières Anomalie de la motilité progressive des spermatozoïdes/anomalie du nombre de spermatozoïdes
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Altération de la guérison (généralement à des doses élevées) Hoquet
Épreuves de laboratoire	Hausse de la tension intra-oculaire Diminution de la tolérance aux glucides Augmentation des besoins en insuline (ou des besoins d'hypoglycémiants oraux chez les patients atteints de diabète)

Tableau 1. Réactions indésirables	
Classe de systèmes et organes	**Fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles)**
	Diminution des concentrations sanguines de potassium, ce qui est corrigible et largement évitable en limitant l'apport en sodium à 500 mg par jour et en complétant l'apport en potassium Bilan azoté négatif (en raison du catabolisme des protéines) Augmentation de la calciurie Augmentation de la concentration d'alanine aminotransférase Augmentation de la concentration d'aspartate aminotransférase Augmentation de la concentration sanguine de phosphatase alcaline Hépatomégalie
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions	Fracture de la colonne vertébrale par compression; Rupture tendineuse (particulièrement du tendon d'Achille)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La prednisone est un substrat des enzymes des cytochromes P450 (CYP) qui est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A. Cette dernière est l'enzyme dominante de la sous-famille de CYP la plus abondante dans le foie des humains adultes. Elle catalyse la 6β-hydroxylation des stéroïdes, réaction de phase I essentielle à la biotransformation des glucocorticoïdes endogènes et synthétiques. De nombreux autres composés sont des substrats de CYP3A4, dont certains (ainsi que d'autres médicaments) ont entraîné une altération de la biotransformation des glucocorticoïdes par l'induction (régulation positive) ou l'inhibition de l'enzyme CYP3A4.

INHIBITEURS DU CYP3A4 – Les médicaments qui inhibent l'activité du CYP3A4 réduisent généralement la clairance hépatique et accroissent la concentration plasmatique des substrats du CYP3A4, comme la prednisone. En présence d'un inhibiteur du CYP3A4, il peut être nécessaire d'ajuster la dose de prednisone afin d'éviter la toxicité des stéroïdes.

INDUCTEURS DU CYP3A4 – Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 accroissent généralement la clairance hépatique, ce qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique des substrats du CYP3A4. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de prednisone lorsque cette dernière est administrée en concomitance afin d'obtenir le résultat escompté.

SUBSTRATS DU CYP3A4 – En présence d'un autre substrat du CYP3A4, la clairance hépatique de la prednisone peut être modifiée; un ajustement de la posologie sera effectué au besoin. Il est possible que des événements indésirables associés à l'utilisation de chacun des médicaments soient plus susceptibles de survenir lors d'une administration en concomitance.

EFFETS NON TRIBUTAIRES DU CYP3A4 – D'autres interactions et effets observés pendant le traitement par la prednisone sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Interactions médicament-médicament

Classe ou type de médicament – MÉDICAMENT	Interaction ou effet
Antibactérien – ISONIAZIDE	INHIBITEUR DU CYP3A4 De plus, les glucocorticoïdes peuvent augmenter le taux d'acétylation et la clairance de l'isoniazide.
Antibiotique – RIFAMPICINE	INDUCTEUR DU CYP3A4
Anticoagulants (oraux)	L'effet des glucocorticoïdes sur les anticoagulants est variable. On a signalé tant une augmentation qu'une diminution des effets des anticoagulants lorsqu'on les administre en concomitance avec des glucocorticoïdes. Par conséquent, les indices de coagulation doivent être surveillés pour maintenir les effets anticoagulants souhaités. L'administration de glucocorticoïdes et de warfarine en concomitance entraîne généralement une inhibition de la réponse à la warfarine, quoique certains des signalements aient été contradictoires. Donc, les indices de coagulation doivent être surveillés fréquemment pour maintenir l'effet anticoagulant souhaité.
Anticonvulsivant – CARBAMAZÉPINE	INDUCTEUR (et SUBSTRAT) DU CYP3A4
Anticonvulsivant – PHÉNYTOÏNE	INDUCTEUR DU CYP3A4
Anticholinergiques – AGENTS DE BLOCAGE NEUROMUSCULAIRE	Les glucocorticoïdes peuvent modifier l'effet des anticholinergiques. 1) Un cas de myopathie aiguë a été signalé avec l'administration concomitante de doses élevées de glucocorticoïdes et d'anticholinergiques, comme des agents de blocage neuromusculaire. 2) L'antagonisme des effets de blocage neuromusculaire du pancuronium et du vécuronium a été signalé chez des patients recevant des glucocorticoïdes. On peut s'attendre à observer cette interaction avec tous les agents de blocage neuromusculaire concurrents.
Anticholinestérasiques	Les stéroïdes peuvent diminuer les effets des anticholinestérasiques chez les patients atteints de myasthénie. L'administration concomitante d'anticholinestérasiques et de glucocorticoïdes peut entraîner une faiblesse grave chez ces patients. Si possible, on doit cesser le traitement par anticholinestérasiques au moins 24 heures avant l'instauration du traitement par glucocorticoïdes.
Antidiabétiques	Comme les glucocorticoïdes peuvent augmenter la glycémie, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques.
Antiémétiques – APRÉPITANT – FOSAPRÉPITANT	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) DU CYP3A4
Antifongiques – ITRACONAZOLE – KÉTOCONAZOLE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) DU CYP3A4 On a signalé que le kétoconazole diminuait de manière significative la biotransformation de certains glucocorticoïdes (diminution de ≤ 60 %), menant ainsi à un risque accru de présenter des effets secondaires liés à ces derniers.

Médicaments antituberculeux	On peut observer une diminution des concentrations sériques d'isoniazide.
Antiviraux – INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) DU CYP3A4 1) Les inhibiteurs de la protéase, comme l'indinavir et le ritonavir, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de glucocorticoïdes. 2) Les glucocorticoïdes peuvent favoriser la biotransformation des inhibiteurs de la protéase du VIH, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques.
Inhibiteur de l'aromatase – AMINOGLUTÉ-THIMIDE	La suppression de la fonction surrénale due à l'aminoglutéthimide peut exacerber les modifications endocriniennes causées par un traitement par glucocorticoïdes prolongé. L'aminoglutéthimide peut mener à une perte de la suppression de la fonction surrénale due aux glucocorticoïdes.
Barbituriques – PHÉNOBARBITAL	INDUCTEUR DU CYP3A4
Cholestyramine	La cholestyramine peut augmenter la clairance des glucocorticoïdes.
Inhibiteur calcique – DILTIAZEM	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) DU CYP3A4
Contraceptifs (oraux) – ÉTHINYLESTRADIOL/ NORÉTHINDRONE	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) DU CYP3A4 Les œstrogènes peuvent diminuer la biotransformation hépatique de certains glucocorticoïdes, accentuant ainsi leur effet.
Digitaliques	Les patients recevant des digitaliques peuvent présenter un risque accru d'arythmie causée par de l'hypokaliémie. Les concentrations sériques d'électrolytes, particulièrement celle du potassium, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite chez les patients prenant ces médicaments en association.
Immunosuppresseur – CYCLOSPORINE	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) DU CYP3A4 1) L'inhibition mutuelle de la biotransformation survient avec l'utilisation concomitante de la cyclosporine et de la prednisone, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques des deux médicaments ou de l'un d'entre eux. Par conséquent, il est possible que des événements indésirables associés à l'utilisation de chacun des médicaments soient plus susceptibles de survenir après une administration en concomitance. 2) Des crises convulsives ont été signalées avec l'administration concomitante de la méthylprednisolone et de la cyclosporine. 3) L'administration concomitante de cyclosporine et de prednisone peut entraîner une augmentation de l'activité des deux médicaments. On a signalé des crises convulsives avec l'administration en concomitance.
Immunosuppresseurs – CYCLOPHOSPHAMIDE – TACROLIMUS	SUBSTRAT DU CYP3A4
Kétoconazole	On a signalé que le kétoconazole diminuait de manière significative la biotransformation de certains glucocorticoids (diminution de ≤ 60 %), menant ainsi à un risque accru de présenter des effets secondaires liés à ces derniers.

Macrolides – CLARITHROMYCINE – ÉRYTHROMYCINE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) DU CYP3A4 On a signalé que les macrolides causent une diminution significative de la clairance des glucocorticoïdes.
Macrolides – TROLÉANDOMYCINE	INHIBITEUR DU CYP3A4 On a signalé que les macrolides causent une diminution significative de la clairance des glucocorticoïdes.
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) – ASPIRINE (acide acétylsalicylique)	L'utilisation concomitante d'aspirine (ou d'un autre anti- inflammatoire non stéroïdien) et de glucocorticoïdes accroît le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux. L'aspirine doit être utilisée avec prudence en association avec les glucocorticoïdes chez les patients atteints d'hypoprothrombinémie. La clairance des salicylates peut être augmentée avec l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes.
Agents provoquant une déplétion potassique – Diurétiques – AMPHOTÉRICINE B – Xanthine – Bêta-2 agonistes	Lors de l'administration concomitante de glucocorticoïdes et d'agents provoquant une déplétion potassique, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler l'apparition d'une hypokaliémie. On a signalé des cas où l'utilisation concomitante d'amphotéricine B et d'hydrocortisone a été suivie d'hypertrophie du cœur et d'insuffisance cardiaque congestive.
Somatropine	Le traitement par glucocorticoïdes peut inhiber la réponse à ce médicament.
Vaccins	Les patients recevant un traitement par glucocorticoïdes prolongé peuvent présenter une diminution de réponse aux toxoïdes ainsi qu'aux vaccins vivants ou atténués en raison d'une inhibition de la réponse immunitaire. Les glucocorticoïdes peuvent aussi potentialiser la duplication de certains organismes contenus dans les vaccins vivants atténués. L'administration systématique de vaccins et de toxoïdes doit être reportée à la fin du traitement par glucocorticoïdes, si cela est possible.

Interactions médicament-aliment
Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, INHIBITEURS DU CYP3A4 ci-dessus).

Interactions avec des épreuves de laboratoire
Les glucocorticoïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques
Les fourchettes posologiques des glucocorticoïdes sont extrêmement vastes, et les réponses des patients varient beaucoup. La quantité de médicaments qu'un patient reçoit doit être adaptée au diagnostic, à la gravité de l'affection, au pronostic et à la durée probable de la maladie, ainsi qu'à la réponse et à la tolérance du patient.
Dans la prise en charge de troubles aigus, la posologie de glucocorticoïdes doit être suffisante pour garantir une maîtrise rapide des symptômes et l'arrêt du traitement le plus tôt possible. Les troubles aigus répondent le plus rapidement à des doses quotidiennes fractionnées. Dans des situations mettant la vie en danger, où l'insuffisance surrénale peut être la cause immédiate, les glucocorticoïdes peuvent être administrés quelle que soit la posologie nécessaire sans complication grave, même avant l'établissement d'un diagnostic défini.

Un traitement par glucocorticoïdes à long terme ne doit pas être entrepris avant d'avoir dûment pris en considération les risques associés. Si des glucocorticoïdes sont manifestement nécessaires, les médicaments ne doivent être administrés qu'à la plus faible dose possible. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pour déceler des signes indiquant qu'un ajustement posologique est nécessaire, comme la rémission ou l'exacerbation de la maladie et du stress (intervention chirurgicale, infection, traumatisme). Il convient d'effectuer des tentatives périodiques de diminuer la dose ou, préférablement, de cesser l'administration du médicament.

Les doses de glucocorticoïdes possédant une efficacité équivalente sont les suivantes : prednisone à 1 mg.

Posologie recommandée et ajustement

posologique Dose pour les adultes :

- La posologie usuelle pour les adultes est de 5 à 60 mg par jour en dose unique ou en doses fractionnées.
- La posologie maximale pour les adultes est de 250 mg par jour.

Dose pour les enfants :

- Cette forme posologique ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans.
- Pour les enfants de plus de 6 ans, la posologie recommandée doit être régie par les mêmes considérations que la posologie pour adultes.
- On doit éviter un traitement prolongé chez les enfants si possible, car les glucocorticoïdes peuvent freiner la croissance. Si un traitement prolongé est essentiel, il convient d'envisager une administration tous les deux jours afin de réduire au minimum cet effet secondaire.

Traitement tous les deux jours
L'administration tous les deux jours est le schéma posologique de choix pour un traitement par glucocorticoïdes oraux à long terme de la plupart des affections. Pendant ce type de traitement, une dose unique est administrée un matin sur deux. On administre le médicament le matin afin de simuler le rythme circadien naturel de la sécrétion des glucocorticoïdes, qui est élevée le matin et faible en soirée. Ce schéma procure un soulagement des symptômes tout en réduisant au minimum la suppression surrénale, le catabolisme des protéines et d'autres effets indésirables.
Pour faire passer les patients du traitement oral initial à doses fractionnées au traitement tous les deux jours, le double de la dose totale quotidienne qui s'est révélée efficace peut être administré un matin sur deux; cette dose peut ensuite être diminuée graduellement à un traitement d'entretien.

Arrêt du traitement
Bien que des doses élevées de glucocorticoïdes (administrées pendant une courte période uniquement en cas d'urgence) puissent être diminuées et qu'un tel traitement puisse être arrêté assez rapidement, l'administration de doses pharmacologiques de glucocorticoïdes à long terme peut entraîner la suppression de l'axe HHS en inhibant la sécrétion de l'ACTH. Par conséquent, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement à long terme doivent être effectués de manière très graduelle jusqu'au rétablissement de la fonction de l'axe HHS. Le temps requis pour observer le rétablissement complet de la fonction de l'axe HHS après l'arrêt du traitement par glucocorticoïdes est variable.

Le traitement d'entretien peut cesser lorsque :

- Les concentrations plasmatiques normales de cortisol le matin sont plus élevées que 10 ug/dl.
- La réponse à une vérification des concentrations d'ACTH est normale.

S'il est nécessaire de cesser le traitement de manière soudaine, on peut administrer de l'ACTH afin d'éviter des symptômes de sevrage.

Symptômes de sevrage
Les symptômes de sevrage provenant d'un traitement par glucocorticoïdes associé à une insuffisance surrénale comprennent une faiblesse musculaire, de l'hypotension, de l'hypoglycémie, des céphalées, des nausées, des vomissements, de l'agitation et des douleurs musculaires et articulaires. La faiblesse musculaire et la raideur des articulations peuvent persister de trois à six mois après l'arrêt du traitement. Dans certains cas, les symptômes de sevrage peuvent simuler une rechute clinique de la maladie pour laquelle le patient a été traité.

Dose manquée
Une dose manquée devrait être prise dès que possible. Cependant, si l'heure de la prochaine dose approche, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit reprendre le schéma posologique habituel. Les patients ne doivent pas doubler la dose pour compenser la dose manquée.

Administration
Les comprimés WINPRED doivent être pris par voie orale avec de l'eau.

SURDOSAGE

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Le traitement d'une surdose aiguë consiste à prodiguer des soins de soutien et à soulager les symptômes. Dans les cas de surdosage chronique en présence d'une maladie grave requérant un traitement par stéroïdes continu, la dose des glucocorticoïdes ne peut être réduite que temporairement, ou on peut instaurer un traitement tous les deux jours.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action
La prednisone est un corticostéroïde synthétique possédant des propriétés glucocorticoïdes prédominantes et certaines propriétés minéralocorticoïdes. On ne comprend pas parfaitement son mode d'action exact.

Les glucocorticoïdes sont le plus souvent associés aux processus physiologiques suivants :

- L'inhibition des processus d'inflammation (comme l'accumulation de cellules inflammatoires, la phagocytose, la libération de médiateurs inflammatoires, la dilatation des capillaires, la migration des leucocytes)
- La diminution des réponses immunitaires de l'organisme à divers stimuli, en réduisant la production de médiateurs de réponse immunitaire (comme les lymphocytes et les éosinophiles) et en réduisant la capacité de liaison de l'immunoglobuline à la surface des cellules
- L'inhibition des derniers stades de la cicatrisation des plaies (prolifération des capillaires, dépôt de collagène, cicatrisation)

- L'activité anti-insuline, la contribution à la néoglucogenèse, l'inhibition de l'utilisation du glucose, la stimulation de la synthèse et du stockage du gras
- La stimulation de la sécrétion de diverses composantes du suc gastrique
- L'augmentation du taux de filtration glomérulaire et l'augmentation de l'excrétion urinaire d'urate qui en résulte (l'excrétion de créatinine demeure inchangée)
- Perte de calcium
- Suppression de la production d'ACTH
- Stimulation de l'érythropoïèse

L'activité minéralocorticoïde qu'exerce la prednisone peut aussi modifier les processus physiologiques suivants :

- Stimulation de la rétention sodique
- Stimulation de la perte de potassium intracellulaire(voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie)

Pharmacocinétique

Absorption

Les glucocorticoïdes synthétiques sont rapidement et complètement absorbés lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

Distribution

Ils sont rapidement distribués dans les muscles, le foie, la peau, les intestins et les reins. Ils se lient aux protéines plasmatiques à des degrés divers.

Biotransformation

La prednisone est convertie à sa forme pharmacologiquement active, la prednisolone, par la biotransformation hépatique. La prednisolone est ensuite métabolisée, également par le foie, pour être transformée en composés biologiquement inactifs.

Excrétion

Les métabolites inactifs de la prednisone et de petites quantités du médicament non métabolisé sont excrétés dans l'urine par les reins.

Populations particulières

Les glucocorticoïdes traversent le placenta et peuvent être distribués dans le lait maternel (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Conservez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique :

WINPRED est offert en comprimés à 1 mg.

Composition :

Chaque comprimé contient :

• prednisone, USP

• monohydrate de lactose
• cellulose microcristalline
• croscarmellose sodique
• stéarate de magnésium

Conditionnement :
Comprimés à 1 mg : Ronds, blancs, plats et à bord biseauté. Portent l'inscription « ICN » d'un côté et W1 de l'autre; contiennent de la prednisone à 1 mg. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

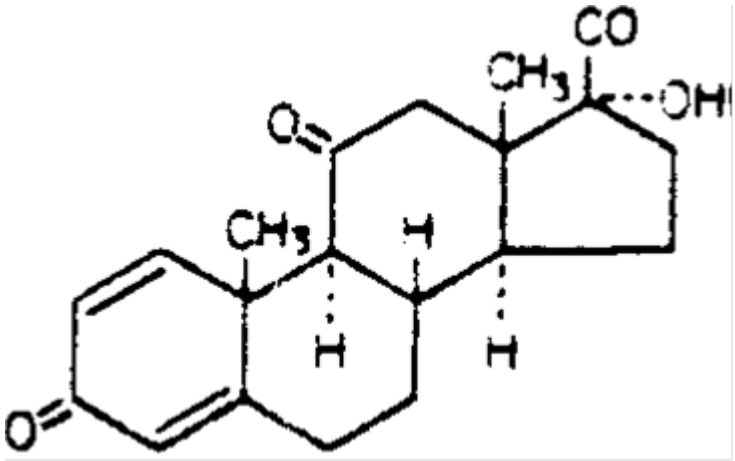
Produit actif

Dénomination internationale : Prednisone, USP

Nom chimique : (1) Prégna-1,4-diène-3,11,20-trione;
(2) 17,21-dihydroxyprégna-1,4-diène-3,11,20-trione.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{26}O_5$; 358,44 g/mol

Formule dévelopée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à blanchâtre.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Aperçu

Les corticostéroïdes, soit des hormones stéroïdiennes libérées par les glandes surrénales, comprennent les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes. Les glucocorticoïdes naturellement présents sont le cortisol et la cortisone.

Les glucocorticoïdes produisent des effets étendus, car ils influent sur la fonction de la plupart des cellules de l'organisme. Bien que certains effets dépendent de la posologie, d'autres ne sont pas plus favorisés par des doses pharmacologiques élevées. Les glucocorticoïdes exercent aussi une certaine activité minéralocorticoïde.

La prednisone est un glucocorticoïde synthétique qui exerce une activité glucocorticoïde environ 5 fois plus importante que la cortisone, mais sans augmentation correspondante de l'activité minéralocorticoïde.

Pharmacodynamie
On a constaté que les glucocorticoïdes naturels et synthétiques se lient à des récepteurs intracellulaires spécifiques au moment de pénétrer dans les tissus ciblés. Ce complexe macromoléculaire est transporté vers le noyau, où il interagit avec les constituants chromosomiques afin de modifier l'expression des gènes. Ces hormones modifient la régulation de nombreux processus cellulaires, dont la synthèse et l'activité des enzymes, la perméabilité des membranes et les processus de transport et de structuration.

Effets anti-inflammatoires
Les glucocorticoïdes diminuent ou empêchent les réponses des tissus aux processus inflammatoires, et atténuent ainsi les symptômes d'inflammation sans avoir d'effet sur la cause sous-jacente. Ils inhibent l'accumulation de cellules inflammatoires, y compris les macrophages et les leucocytes, aux sièges d'inflammation. Ils inhibent aussi la phagocytose, la sécrétion des enzymes lysosomiales et la synthèse et/ou la libération de plusieurs médiateurs chimiques de l'inflammation. Bien qu'on ne comprenne pas complètement leurs mécanismes exacts, les actions qui peuvent contribuer de manière importante à ces effets comprennent le blocage de l'activité du facteur d'inhibition des macrophages, entraînant l'inhibition de la migration des macrophages; la diminution de la dilatation et de la perméabilité des capillaires enflammés et la diminution de l'adhérence des leucocytes à l'endothélium capillaire, entraînant une inhibition de la migration des leucocytes et de la formation d'œdème; et l'augmentation de la synthèse de la lipomoduline (macrocortine), un inhibiteur de la libération d'acide arachidonique liée à la phospholipase A_2 par les phospholipides des membranes, menant ainsi à l'inhibition de la synthèse des médiateurs d'inflammation dérivés de l'acide arachidonique (les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes).

Une activité d'immunosuppression peut aussi contribuer de manière significative à l'effet anti-inflammatoire.

Effets immunosuppresseurs
On ne comprend pas parfaitement le mode d'action des immunosuppresseurs, mais on croit qu'ils peuvent intervenir dans la prévention ou la suppression des réactions immunitaires liées aux cellules (l'hypersensibilité retardée) ainsi qu'à des actions plus spécifiques touchant à la réponse immunitaire. Les glucocorticoïdes réduisent la concentration de lymphocytes produits par le thymus (lymphocytes T), de monocytes et d'éosinophiles. Ils diminuent également la capacité de liaison de l'immunoglobuline aux récepteurs de surface et inhibent la synthèse et/ou la libération des interleukines, diminuant ainsi la blastogenèse des lymphocytes T et réduisant l'expansion des complexes immunitaires primaires par les membranes basales. Ils diminuent les concentrations des composants du complément et des immunoglobulines.

Les glucocorticoïdes n'interfèrent généralement pas avec le développement de l'immunité acquise. À titre expérimental, toutefois, des doses élevées administrées avec le stimulus peuvent inhiber la réponse immunitaire normale. L'inhibition de l'hypersensibilité retardée est possible.

Les glucocorticoïdes inhibent nettement les réactions de rejet d'homogreffe et sont employés à cet effet chez les patients recevant des greffes d'organes. Il est possible qu'ils soient efficaces en réduisant la quantité d'antigènes libérés par le tissu greffé, en retardant la revascularisation et en interférant avec la sensibilisation des cellules qui produisent les anticorps.

Effets de néoglucogenèse
Les glucocorticoïdes ont des effets importants sur la biotransformation intermédiaire. Ils contribuent à la résistance à l'insuline et stimulent la production de glucose (néoglucogenèse) à partir des protéines. L'augmentation de la concentration circulante de glucose stimule la production d'insuline, ce qui contribue à l'hyperinsulinisme et mène à des dépôts de gras, particulièrement dans le tronc, le visage et le mésentère.

Effets sur l'équilibre électrolytique
Les glucocorticoïdes sont associés à une certaine activité minéralocorticoïde, ce qui peut entraîner une perturbation de l'équilibre électrolytique. Cette perturbation se manifeste par une rétention d'eau et de sodium accompagné d'œdème et d'hypertension, et par une excrétion accrue de potassium avec un risque d'alcalose hypokaliémique. Dans des cas extrêmes, ce déséquilibre peut provoquer des modifications de l'ECG et une insuffisance cardiaque.

Autres effets
Les glucocorticoïdes provoquent l'inhibition des derniers stades de la cicatrisation des plaies (prolifération des capillaires, dépôt de collagène, cicatrisation).

Ils ont un effet d'inhibition sur la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse antérieure.

Des doses élevées de glucocorticoïdes stimulent la production excessive d'acide et de pepsine dans l'estomac et contribuent à la formation d'ulcères gastroduodénaux.

Les glucocorticoïdes favorisent l'absorption du gras.

Ils semblent contrer l'effet de la vitamine D sur l'absorption du calcium et accroissent la perte de ce dernier.

Les glucocorticoïdes peuvent stimuler l'érythropoïèse et augmenter la production de neutrophiles et de plaquettes.

Pharmacocinétique
Absorption
Les glucocorticoïdes synthétiques sont rapidement et complètement absorbés lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

Distribution
Ils sont rapidement distribués dans les muscles, le foie, la peau, les intestins et les reins. Ils se lient aux protéines plasmatiques à des degrés divers. Comme seul le médicament libre est actif sur le plan pharmacologique, les patients présentant des concentrations sériques faibles d'albumine peuvent être plus sensibles aux effets des glucocorticoïdes que les patients dont les concentrations sériques d'albumine sont normales.

Biotransformation
La prednisone est convertie à sa forme pharmacologiquement active, la prednisolone, par la biotransformation hépatique. La prednisolone est ensuite métabolisée, également par le foie, pour être transformée en composés biologiquement inactifs, principalement des glucuronides et des sulfates.

Excrétion
Les métabolites inactifs de la prednisone et de petites quantités du médicament non métabolisé sont excrétés dans l'urine par les reins. De petites quantités du médicament non

métabolisé sont aussi excrétées dans la bile.

Populations particulières
Les glucocorticoïdes traversent le placenta et peuvent être distribués dans le lait maternel

TOXICOLOGIE

D'après les résultats d'études pharmacologiques classiques sur l'innocuité et des études de toxicité à doses répétées, aucun danger inattendu n'a été observé. La toxicité observée dans les études à doses répétées correspond à la toxicité prévue lors d'une exposition continue à des corticostéroïdes exogènes.

Cancérogenèse
Aucune étude de longue durée visant à évaluer le pouvoir carcinogène n'a été effectuée chez l'animal.

Mutagenèse
On n'a décelé aucun potentiel de mutation génétique et chromosomique dans le cadre d'études limitées réalisées chez des cellules bactériennes et de mammifères.

Toxicité sur la reproduction
On a constaté que l'administration de glucocorticoïdes réduit la fertilité chez le rat, tant les mâles que les femelles.

Les glucocorticoïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces lorsque celles-ci recevaient des doses équivalentes aux doses humaines. Dans le cadre d'études menées chez les animaux, les glucocorticoïdes ont facilement traversé le placenta et se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces lorsque celles-ci recevaient des doses équivalentes aux doses humaines. L'administration de glucocorticoïdes à des souris, des rates et des lapines en gestation a entraîné une plus grande fréquence de malformations chez la progéniture (fente palatine, malformations squelettiques) ainsi qu'un retard de croissance intra-utérin.

RÉFÉRENCES

1. APO-PREDNISONE (Comprimés de prednisone USP), 1 mg, 5 mg and 50 mg; Apotex Inc., Date de révision : 28 mai 2015, Numéro de contrôle : 168383.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr WINPRED®

Comprimés de prednisone USP

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre WINPRED et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé; il ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'WINPRED.

Quelles sont les raisons d'utiliser WINPRED?
WINPRED est utilisé pour traiter de nombreuses affections. Celles-ci comprennent les allergies et l'inflammation.

Comment WINPRED agit-il?
WINPRED est un corticostéroïde. Il diminue la réaction du corps à certaines maladies et réduit l'inflammation.

Quels sont les ingrédients d'WINPRED?
Ingrédient médicinal : prednisone USP

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcrystalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium

WINPRED est offert dans les formes posologiques suivantes : Comprimés à 1 mg

Vous ne devez pas utiliser WINPRED si :

- vous êtes atteint d'une infection fongique systémique;
- vous êtes atteint d'une maladie virale (comme la rougeole, la varicelle et l'herpès oculaire);
- vous devez recevoir un type de vaccin appelé un vaccin vivant, ou vivant atténué;
- vous avez des problèmes d'estomac ou aux intestins (ulcère, colite ulcéreuse, diverticulite);
- vous êtes atteint d'une maladie virale ou bactérienne qui n'est pas traitée par des anti- infectieux;
- vous êtes allergique à la prednisone ou à tout autre corticostéroïde, ou à l'un des ingrédients des comprimés WINPRED.

Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre WINPRED, afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment si :

- vous êtes atteint d'une infection (comme l'herpès, la varicelle, la tuberculose, une infection par nématodes); **si vous ou votre enfant êtes exposé à la rougeole ou à la varicelle pendant le traitement par WINPRED, communiquez avec votre**

médecin immédiatement;

- vous avez un problème de saignements ou de caillots sanguins;
- vos os sont fragiles (ostéoporose);
- vous êtes atteint d'hypertension;
- vous présentez des crises convulsives (convulsions) ou êtes atteint d'autres troubles neurologiques;
- vous êtes atteint d'un trouble de la thyroïde (hypothyroïdie);
- vous ressentez de la douleur ou de la faiblesse musculaire (associée à la myasthénie, par exemple);
- vous êtes atteint d'un cancer de la peau (sarcome de Kaposi), ou d'une tumeur des glandes surrénales;
- vous êtes atteint d'un trouble du cœur, comme une insuffisance cardiaque;
- vous êtes atteint de certaines maladies des yeux comme le glaucome, les cataractes, l'herpès oculaire ou tout autre problème touchant la rétine;
- vous avez une maladie rénale;
- vous avez une maladie du foie comme la cirrhose;
- vous êtes atteint de certains troubles mentaux ou touchant votre humeur (comme la dépression);
- vos concentrations de potassium ou de calcium sont basses;
- vous êtes atteint de la maladie de Cushing;
- votre réponse immunitaire est faible;
- votre glycémie est élevée;
- vous êtes enceinte ou essayez de le devenir;
- vous allaitez ou si vous prévoyez allaiter.

Autres mises en garde :

- Avant de subir une chirurgie, informez votre médecin ou votre dentiste que vous prenez WINPRED
- Les corticostéroïdes peuvent avoir une incidence sur la croissance chez les enfants

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tout médicament que vous prenez, y compris des vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les médicaments et produits qui peuvent interagir avec WINPRED sont les suivants :

- Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse
- Les médicaments pour traiter le glaucome et l'épilepsie (comme l'acétazolamide)
- Les médicaments pour « éclaircir » le sang (les anticoagulants comme la warfarine [Coumadin])
- Les médicaments pour traiter la myasthénie (comme la distigmine et la néostigmine)
- Les antibiotiques (comme l'érythromycine, la clarithromycine et la troléandomycine, la rifampicine et la rifabutine)
- L'aspirine et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'ibuprofène)

- Les médicaments pour traiter les affections inflammatoires (comme la méthylprednisolone)
- Les médicaments pour traiter l'épilepsie (comme les barbituriques et la phénytoïne)
- Les médicaments pour traiter les infections fongiques (comme le kétoconazole)
- La cyclosporine
- Les médicaments pour traiter les problèmes cardiaques ou l'hypertension (comme la digoxine et le diltiazem)
- Les médicaments pour traiter le cholestérol élevé (la cholestyramine)
- Des comprimés qui stimulent l'excrétion d'urine (diurétiques)
- Les médicaments pour traiter les infections par le VIH (comme l'indinavir ou le ritonavir)
- Les hormones (comme l'œstrogène et les hormones de croissance)
- Les médicaments pour traiter le diabète
- Les médicaments pour traiter la tuberculose
- Les vaccins

Autres interactions :
Il est possible que la prise d'WINPRED diminue votre réaction à des tests cutanés.

Comment prendre WINPRED :
Les comprimés WINPRED doivent être pris par voie orale avec de l'eau. Cette forme

posologique ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans.

Posologie usuelle :
Prenez les comprimés WINPRED conformément aux directives de votre médecin. Celui-ci réduira graduellement la dose lorsque votre état se sera amélioré. Il ne faut pas cesser brusquement de prendre WINPRED. N'arrêtez pas de prendre WINPRED sans en parler avec votre médecin.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d'WINPRED, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :
Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, si l'heure de la prochaine dose approche, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose manquée.

Quels sont les effets secondaires possibles d'WINPRED?
Les effets secondaires possibles d'WINPRED ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette section, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Augmentation de l'appétit, gain de poids, ballonnements, altération du goût, dépôts de gras anormaux

- Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, indigestion
- Hoquet
- Cheveux clairsemés, croissance inhabituelle des poils
- Sensation d'inconfort ou de malaise général
- Étourdissements, perte de mémoire, confusion, fatigue, irritabilité, euphorie (sentiment de bien-être, d'exaltation, de bonheur, d'excitation et de joie intense)
- Modification de la force et des réflexes
- Arrondissement du visage
- Augmentation de la transpiration
- Maux de tête
- Augmentation ou diminution de la motilité des spermatozoïdes et du nombre de spermatozoïdes

Problèmes cutanés :

- Peau mince, fragile, sèche ou qui démange
- Sensation de fourmillements, de chatouillements, de picotements ou de brûlure
- Tâches contenant du sang ou causées par des vaisseaux sanguins brisés
- Zone de peau plus claire ou plus foncée
- Éruptions cutanées
- Acné ou zone rouge, chaude et enflée contenant du pus (abcès)

Effets secondaires graves et comment réagir			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Insuffisance cardiaque : Essoufflement, fatigue, faiblesse, étourdissements, battements cardiaques irréguliers			√
Rétention liquidienne, enflure		√	
Hypertension : Maux de tête et malaise		√	
Faiblesse musculaire			√
Ulcères d'estomac (perforés ou hémorragiques) : Douleur à l'estomac, sang dans les selles et/ou vomissements de sang			√

Effets secondaires graves et comment réagir			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Plaies qui ne cicatrisent pas rapidement	√		
Crises convulsives			√
Troubles psychologiques : Dépression, y compris pensées suicidaires, sentiment d'anxiété, troubles de sommeil, délire et/ou hallucinations		√	
Menstruations irrégulières	√		
Diabète : Miction, soif, faim fréquentes		√	
Crampes et spasmes		√	
Problèmes de vision, détérioration de la vue		√	
Réactivation de la tuberculose : Crachats sanglants ou douleur dans la poitrine			√
Infection : Température élevée et malaise			√
Douleur osseuse/articulaire		√	
Amincissement des os (ostéoporose)		√	
Réactions allergiques : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge Difficulté à avaler ou à respirer			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant 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 :
Conservez à la température ambiante (entre 15 ˚C et 30 ˚C).

Conservez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de WINPRED :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); ainsi que le site Web du fabricant : https://www.aapharma.ca/fr . Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au1-877-998-9097.

Le présent dépliant été préparé par AA Pharma inc., Vaughan, Ontario L4K 4N7.

Dernière révision : 15 août 2018