

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PEDIAPRED®

Solution buvable

(phosphate sodique de prednisolone)

(équivalent à 5 mg/5 mL de prednisolone)

GLUCOCORTICOÏDE/ANTI-INFLAMMATOIRE

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

Date de révision :
27 septembre 2017

N° de contrôle de la préparation : 207618

Version s-a 4.0 datée du 27 septembre 2017

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

Pr PEDIAPRED®

Solution buvable
(phosphate sodique de prednisolone)
(équivalent à 5 mg/5 mL de prednisolone)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Glucocorticoïde/Anti-inflammatoire

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

PEDIAPRED (phosphate sodique de prednisolone) 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 que 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.

Au 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 résulte en une rétention d'eau et un risque d'alcalose hypokaliémique.

Suivant son administration par voie orale, la prednisolone est rapidement et complètement 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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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 n'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.

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

CONTRE-INDICATIONS

PEDIAPRED est contre-indiqué chez les patients qui présentent les affections suivantes :

- Infections fongiques générales non traitées;
- Hypersensibilité connue à la prednisone, à la prednisolone ou à l'un des excipients de la solution buvable (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition).
- La varicelle, la rougeole ou les infections actives incontrôlées

MISES EN GARDE

Système endocrinien et métabolisme

La suppression de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS) provoquée par les glucocorticoïdes dépend de la dose et de la durée du traitement. Le rétablissement a lieu graduellement à mesure que la dose de stéroïdien est réduite et une fois le traitement terminé. Selon la posologie administrée et la durée du traitement, cette suppression pourra persister un certain temps après l'arrêt du traitement.

Chez les patients qui suivent une corticothérapie et qui sont soumis à un stress imprévu, il est indiqué d'augmenter la posologie des corticostéroïdes à action rapide avant, durant et après le stress.

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.

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 suspect ou confirmé qu'après une évaluation appropriée des risques et des avantages.

Systeme immunitaire

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 bactérienne, instituer un traitement anti-infectieux approprié.

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.

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

intramusculaire d'immunoglobines (IG) groupées. Si la varicelle se déclare, il faut envisager un traitement antiviral.

L'utilisation de PEDIAPRED est contre-indiquée chez les patients atteints de varicelle, de rougeole ou d'infections actives incontrôlées (voir CONTRE-INDICATIONS).

Système ophtalmologique

L'usage prolongé de corticostéroïdes peut provoquer l'apparition de cataractes sous-capsulaires postérieures, de glaucome avec atteinte possible du nerf optique et peut accroître les risques d'infections oculaires secondaires d'origine fongique ou virale.

Le traitement par des glucocorticoïdes systémiques peut causer une chorioretinopathie, 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 chorioretinopathie.

PRÉCAUTIONS

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.

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.

Usage en pédiatrie

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

Pendant une corticothérapie prolongée, la croissance et le développement des nourrissons et des enfants doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. L'administration de corticostéroïdes aux

enfants doit donc se limiter à la plus faible dose qui assure un soulagement thérapeutique efficace.

Les enfants sont davantage susceptibles d'accuser une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalienne (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. 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.

Usage général

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

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

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.

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.

Le traitement prolongé peut entraîner une dépendance psychologique et/ou physiologique. 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 malaises. Ces symptômes peuvent apparaître même chez des patients qui ne présentent aucun signe d'insuffisance surrénalienne.

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

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.

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.

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 (voir la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT).

Il faut également prévenir les patients qui reçoivent des doses immunosuppressives de corticostéroïdes d'éviter toute exposition à la varicelle et à la rougeole. En cas d'exposition, ces patients doivent être conscients qu'ils doivent obtenir des soins médicaux sans tarder (voir la section MISES EN GARDE). L'utilisation de PEDIAPRED est contre-indiquée chez les patients atteints de varicelle, de rougeole ou d'infections actives incontrôlées (voir CONTRE-INDICATIONS).

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.

Pouvoir carcinogène et mutagène

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.

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 (par exemple, 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 (Coumadin[®]); 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.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A, y compris par des produits contenant le 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.

Dans les cas de myasthénie graves, il peut y avoir antagonisme des effets anticholinestérasiques. Chez les greffés, l'association de cyclosporine aux glucocorticoïdes peut accentuer les réactions toxiques. L'administration conjointe de glucosides digitaliques peut accroître le risque de toxicité digitalique associée à l'hypocalcémie. Les concentrations sériques d'isoniazide et de salicylate peuvent décroître par suite de l'administration de glucocorticoïdes.

Les agents provoquant une déplétion potassique (p. ex, les diurétiques thiazidiques) peuvent accentuer l'hypocalcémie et l'hypokaliémie secondaire à la glucocorticothérapie. La co-administration avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens peut accroître le risque d'ulcères gastro-intestinaux. 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). Les glucocorticoïdes peuvent fausser les examens de laboratoire et de radiologie pour le dosage de la T₃ sérique ou de l'iode organique lié aux protéines, réduire de façon minimale les taux de T₄ ou décroître la captation de l'iode¹³¹.

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.

Grossesse

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. Aucune étude comparative bien conçue n'a encore été menée auprès de femmes enceintes. PEDIAPRED sont à prescrire en période de grossesse uniquement quand les avantages éventuels justifient les risques possibles pour le fœtus. Dans les études animales au cours desquelles on a administré du phosphate sodique de prednisolone à des rongeurs et à des lapines en période de gestation, on a noté une incidence accrue de becs-de-lièvre chez les rejetons.

Il faut surveiller les nouveau-nés dont la mère a reçu des doses élevées de corticostéroïdes pendant la grossesse afin de déceler chez eux tout signe d'hyposurréalisme.

Allaitement

Le phosphate sodique de prednisolone se retrouve dans le lait maternel. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on administre PEDIAPRED à une mère qui allaite.

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 simples ou les traitements de courte durée (période de quelques jours) associent 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.

Troubles cardiaques

Cardiomyopathie hypertrophique chez les nourrissons prématurés

Déséquilibre hydrique et électrolytique

Rétention sodique; rétention hydrique; insuffisance cardiaque globale chez les patients susceptibles; perte de potassium; alcalose hypokaliémique; hypertension.

Troubles locomoteurs

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

Troubles gastro-intestinaux

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

Troubles dermatologiques

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

Troubles métaboliques

Bilan azoté négatif dû au catabolisme des protéines.

Troubles neurologiques

Convulsions; augmentation de la tension intracrânienne accompagnée de papillite (pseudo-tumeur cérébrale) se produisant habituellement après le traitement; vertiges; céphalées.

Troubles endocriniens

Irrégularité menstruelle, apparition d'un état cushingoïde; insuffisance corticosurrénale et hypophysaire secondaire surtout pendant les stress tels que traumatisme, intervention chirurgicale ou maladie; arrêt 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 la diabétique; crise de phéochromocytome.

Troubles oculaires

Cataractes subcapsulaires postérieures; augmentation de la tension intra-oculaire; glaucome; exophtalmie; chorioretinopathie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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.** 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. 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.

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 stimuler le rythme circadien naturel de la sécrétion corticostéroïdienne.

| 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.

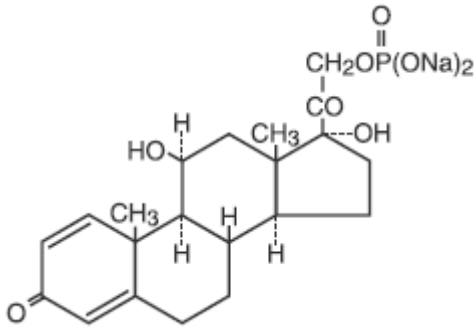
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : phosphate sodique de prednisolone

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{21}H_{27}Na_2O_8P$

Masse moléculaire : 484,39

Description : 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.

Composition

PEDIAPRED – Ingrédient médicinal: Chaque 5 mL de solution buvable PEDIAPRED contient du phosphate sodique de prednisolone (équivalent à 5 mg/5 mL de prednisolone).

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

Stabilité et conservation

Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C. Ne pas réfrigérer. Refermer hermétiquement le flacon.

PRÉSENTATION

La solution buvable 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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

PEDIAPRED est une marque déposée de sanofi-aventis Canada Inc. pour la solution buvable de prednisolone (sous forme de phosphate sodique de prednisolone). PEDIAPRED contient 1 mg/mL de base de prednisolone.

Les ingrédients non médicinaux de PEDIAPRED sont les suivants : Arôme artificiel de framboise, eau purifiée, EDTA disodique, méthylparaben, phosphate disodique, phosphate monosodique, sorbitol.

La prednisolone est un corticostéroïde qui appartient à la classe générale de médicaments que l'on appelle les stéroïdes. Ce genre de produit sert à de nombreux usages; par exemple, il peut aider à remplacer les substances analogues que produit normalement le corps humain, et il peut être utile pour apporter un soulagement des réactions inflammatoires ou allergiques qui accompagnent un grand nombre de maladies comme les problèmes de la peau, l'asthme ou l'arthrite. Votre médecin peut aussi vous le prescrire dans le cadre du traitement d'une maladie particulière.

PEDIAPRED s'obtient uniquement sur présentation d'une ordonnance médicale.

AVANT D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Si l'un ou l'autre des cas suivants s'applique à vous, veuillez en aviser votre médecin :

- Vous avez déjà pris PEDIAPRED ou un autre médicament à base de corticostéroïde et vous y avez fait une allergie ou vous ne l'avez pas toléré. Informez aussi votre médecin si vous avez des allergies à d'autres substances comme des aliments, des agents de conservation et des colorants.
- Vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir, ou vous allaitez ou souhaitez allaiter.
- Vous prenez d'autres médicaments, comme des antiacides, des barbituriques, de la carbamazépine, de la phénytoïne, des antidiabétiques (médicaments contre le diabète administrés par voie orale ou de l'insuline), de la digitale, des diurétiques ou un médicament contenant du potassium ou du sodium.
- Vous souffrez d'autres problèmes médicaux, notamment du SIDA, les infections systémiques (comme la varicelle, la rougeole ou d'autres infections) ou des infections locales, de problèmes d'estomac ou d'intestins, d'une maladie des os, du diabète, d'une maladie du cœur, d'hypertension (haute pression), d'une maladie des reins ou de calcul rénal (pierre), de myasthénie grave, ou encore, si vous relevez d'une opération récente ou d'une blessure grave, ou si vous devez recevoir des injections lors de tests cutanés.

Durant votre traitement par ce médicament et même une fois que vous avez cessé votre traitement, ne recevez pas d'agents immunisants sans d'abord consulter votre médecin. Aussi, les autres personnes vivant à votre domicile ne doivent pas recevoir le vaccin contre la poliomyélite administré par voie orale (par la bouche) à cause du risque de vous voir transmettre le virus de cette maladie.

L'USAGE APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

PEDIAPRED est un médicament puissant; il est donc très important que vous suiviez les directives de votre médecin sur la façon de le prendre. N'en prenez pas de dose plus forte ou plus faible, ni plus souvent ou moins souvent qu'indiqué, et ne continuez pas à le prendre plus longtemps que vous l'a prescrit votre médecin.

Ne cessez pas de prendre PEDIAPRED sans consulter votre médecin. Dans bien des cas, on doit réduire graduellement la posologie de PEDIAPRED avant de cesser complètement le traitement, sinon de graves effets secondaires peuvent se produire.

Des problèmes d'estomac sont plus susceptibles de se produire si vous consommez des boissons alcoolisées durant votre traitement par ce médicament.

Votre médecin surveillera étroitement votre état de santé, et il se peut qu'il demande des analyses de sang à intervalles réguliers. Il est important que vous ne manquiez pas ces visites car votre médecin peut vouloir modifier la posologie du médicament et veiller à ce qu'aucun effet secondaire ne se produise.

Avisez votre médecin de toute maladie ou de tout trouble que vous pourriez contracter durant votre traitement par PEDIAPRED, ainsi que de tout autre médicament prescrit ou non prescrit que vous pourriez prendre. Si vous devez obtenir des soins médicaux pour quelque autre raison que ce soit, avisez le médecin traitant que vous prenez PEDIAPRED.

Il faut prendre ce médicament avec de la nourriture afin d'éviter des maux d'estomac. En cas de dérangement d'estomac, de sensation de brûlure ou de douleur continus, consultez votre médecin.

Oubli d'une dose

Si vous avez oublié de prendre une dose du médicament, suivez les instructions ci-dessous selon la posologie qui vous a été prescrite :

1 dose aux 2 jours : Prenez la dose oubliée dès que possible si vous vous en rendez compte durant la même matinée, puis recommencez la prise régulière du médicament. Si vous vous rendez compte plus tard dans la journée que vous avez oublié une dose, attendez et prenez-la le lendemain matin. Puis, sautez une journée et recommencez la prise régulière du médicament.

1 dose par jour : Prenez la dose oubliée dès que possible, puis recommencez la prise régulière du médicament. Si vous ne vous en rendez compte que le lendemain, sautez la dose oubliée et ne doublez pas la suivante.

Quelques doses par jour : Prenez la dose oubliée dès que possible, puis recommencez la prise régulière du médicament. Si vous ne vous en rendez compte qu'au moment de prendre la prochaine dose, doublez cette dose.

Pour toute question à ce sujet, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Avisez votre médecin de tout effet secondaire qui pourrait se produire (voir la prochaine section).

Conservation

Conservez le médicament à une température se situant entre 15 et 30 °C. Ne le réfrigérez pas. Assurez-vous de très bien refermer le flacon après chaque usage.

Ce médicament vous a été prescrit pour soigner un problème médical spécifique à votre cas et pour votre usage seulement. **Ne le donnez pas à une autre personne.**

GARDEZ TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

LES EFFETS SECONDAIRES DE CE MÉDICAMENT

PEDIAPRED peut causer certains effets secondaires indésirables. Normalement, de tels effets ne se produiront pas si votre traitement ne dure que pendant une courte période. Toutefois, consultez votre médecin si vous éprouvez, après une courte période de traitement par PEDIAPRED, l'un des effets suivants : vision diminuée ou brouillée, besoin fréquent d'uriner, augmentation de la soif, éruptions cutanées.

Si vous prenez PEDIAPRED, consultez votre médecin si vous avez les symptômes suivants : acné ou autres problèmes cutanés, douleur au dos ou au niveau des côtes, selles sanguinolentes ou noirâtres, visage gonflé ou boursoufflé, battements irréguliers du cœur, troubles menstruels, dépression, sautes d'humeur ou changement de l'état mental, crampes ou douleurs ou faiblesses musculaires, nausées ou vomissements, vision de halos autour de sources lumineuses, mal de gorge et fièvre, maux ou brûlures d'estomac continus, enflure des pieds ou du bas des jambes, fatigue ou faiblesse inhabituelle, plaies qui ne guérissent pas, tension artérielle élevée, battements cardiaques rapides, transpiration abondante, maux de tête, changements dans la vision.

Il peut se produire d'autres effets secondaires qui disparaîtront normalement durant le traitement, comme les suivants : indigestion, augmentation de l'appétit, nervosité ou agitation, trouble du sommeil ou gain de poids. Si ces symptômes persistent, consultez votre médecin.

Une fois que vous avez cessé le traitement par PEDIAPRED, surtout si vous avez pris pendant longtemps ce produit ou un médicament semblable, il se peut que votre corps ait besoin de temps pour s'y adapter. Durant cette période, on vous recommande de consulter votre médecin si l'un ou l'autre des symptômes qui suivent se manifestent : douleur à l'abdomen, à l'estomac ou au dos, étourdissement ou évanouissement, fièvre, perte de l'appétit, douleur musculaire ou articulaire, nausées ou vomissements, essoufflement, fatigue ou faiblesse inhabituelle, perte de poids inhabituelle.

D'autres effets secondaires qui ne sont pas énumérés ici peuvent se produire chez certaines personnes. Si vous remarquez tout autre effet, consultez votre médecin.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

PHARMACOLOGIE

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 que 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.

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 prednisonne qui peut être transformée en prednisolone exerçant une activité biologique. Les paramètres pharmacocinétiques de la prednisolone sont les suivants :

| | |
|--|-------------|
| Disponibilité par voie orale (%) | 82 +/- 13 |
| Excrétion urinaire (%) | 90 – 95 |
| Clairance (mL min ⁻¹ kg ⁻¹) | 8,7 +/- 1,6 |
| Volume de distribution (L/kg) | 1,5 +/- 0,2 |
| t _{1/2} (heures) | 2,2 +/- 0,1 |

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

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) entraînent habituellement des effets moins 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.

TOXICOLOGIE

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.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. Al-Habet SMH, Rogert HJ. Effect of food on the absorption and pharmacokinetics of prednisolone from enteric-coated tablets. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37(4):423-6
2. Al-Habet SMH, Rogert HJ. Urinary excretion of prednisolone following intravenous administration in humans. *J Clin Pharmacol* 1989; 29(10):922-7
3. Bacon GE, Spencer ML. Pediatric Use of Steroids. *Med Clin North Am* 1973; 57(5):1265-76
4. Bergrem H, Opedal I. Bioavailability of prednisolone in patients with intestinal malabsorption; the importance of measuring serum protein-binding. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18(4):545-9
5. Bergrem H, Grottum P, Rugstad HE. Pharmacokinetics and protein binding of prednisolone after oral and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24(3):415-9
6. Bergrem H, Ritland S, Opedal I, Bergan A. Prednisolone pharmacokinetics and protein-binding in patients with portosystemic shunt. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18(2):273-6
7. Bergrem H, Jervell J, Flatmark A. Prednisolone pharmacokinetics in cushingoid and non-cushingoid kidney transplant patients. *Kidney Int* 1985; 27(2):459-64
8. Boekenoogen SJ, Szeffler SL, Jusko WJ. Prednisolone disposition and protein binding in oral contraceptive users. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56(4):702-9
9. Buhner M, Frey FJ, Frey BM. Prednisolone concentrations in cerebrospinal fluid after different prednisolone prodrugs. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1):111-3
10. Conti M, Frey FJ, Escher G *et al.* Renal handling of prednisolone/prednisone: Effect of steroid dose and 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1994; 9(11):1622-8
11. Dawson KP, Sharpe C. A comparison of the acceptability of prednisolone tablets and prednisolone sodium phosphate solution in childhood acute asthma. *Aust J Hosp Pharmacy* 1993; 23(5):320-3
12. Deshpande A, McKenzie SA. Short course of steroids in home treatment of children with acute asthma. *Br Med J (Clin. Res.)* 1986; 293(6540):169-71
13. De Silv M, Binder A, Hazleman BL. The timing of prednisolone dosage and its effect on morning stiffness in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43(6):790-3

14. Dove AM, Szeffler SJ, Hill MR *et al.* Altered prednisolone pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis. *J Ped* 1992; 120(5):789-94
15. Ferry JJ Jr, Wagner JG. The non-linear pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. I. Theoretical Biopharm Drug Dispos 1986; 7(1):91-101
16. Frey BM, Frey FJ. The effect of altered prednisolone kinetics in patients with the nephrotic syndrome and in women taking oral contraceptive steroids on human mixed lymphocyte cultures. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(2):361-9
17. Frey BM, Schaad HJ, Frey FJ. Pharmacokinetic interaction of contraceptive steroids with prednisone and prednisolone. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26(4):505-11
18. Frey BM, Seeberger M, Frey FJ. Pharmacokinetics of three prednisolone prodrugs. Evidence of therapeutic inequivalence in renal transplant patients with rejection. *Transplantation* 1985; 39(3):270-4
19. Frey FJ, Horber FF, Frey BM. Altered metabolism and decreased efficacy of prednisolone and prednisone in patients with hyperthyroidism. *Clin. Pharmacol. & Therapeutics* 1988; 44(5):510-21
20. Frey FJ, Frey BM. Altered plasma protein-binding of prednisolone in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1984; 3(5):339-48
21. Gambertoglio JG, Holford HG, Lizak PS *et al.* The absence of effect of azathioprine on prednisolone pharmacokinetics following maintenance prednisolone doses in kidney transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1984; 3(6):425-9
22. Gambertoglio JG, Frey FJ, Holford NH *et al.* Prednisone and prednisolone bioavailability in renal transplant patients. *Kidney Int* 1982; 21(4):621-6
23. Garg V, Jusko WJ. Bioavailability and reversible metabolism of prednisone and prednisolone in man. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 1994; 15(2):163-172
24. Garg V, Jusko WJ. Simultaneous analysis of prednisone, prednisolone and their major hydroxylated metabolites in urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatography-Biomedical Applications* 1991; 567(1):39-47
25. Greenberger PA, Chow MJ, Atkinson AJ Jr. *et al.* Comparison of prednisolone kinetics in patients receiving daily or alternate-day prednisone for asthma. *Clin Pharmacol & Therapeutics* 1986; 39(2):163-8
26. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC *et al.* Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol & Therapeutics* 1993; 53(3):324-8

27. Griffin PH, Salaman JR. Towards the Belfast immunosuppressive regimen: a prospective trial of low versus high dose steroids and once versus twice daily immunosuppression. *Br J Surg* 1985; 72(1):10-2
28. Gustavson LE, Legler UF, Benet LZ. Impairment of prednisolone disposition in women taking oral contraceptives or conjugated estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(1):234-7
29. Hayner RC, Murad F. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogues, inhibitors of adrenocortical steroid biosyntheses. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TE, Murad F, eds. *The pharmacological Basis of Therapeutics*. MacMillian Publishing Company. 1985; 1459-89
30. Jick H. What to Expect from Prednisolone. *Drug Therapy* 1975; 85-90
31. Lam WK, So SY, Yu DY. Response to oral corticosteroids in chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1983; 77(2):189-98
32. Legler UF, Benet LZ. Marked alterations in dose-dependent prednisolone kinetics in women taking oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39(4):425-9
33. Mandal SK, Singhamahapatra AB, Goshdastidar A. Changes in brain cholesterol and its regional distribution under the influence of prednisolone. Department of Physiology, University College of Medicine, Calcutta University. *Indian J Physiol Pharmacol (INDIA)* 1985; 29(4):255-8
34. Marwah RJ, Pickup ME, Al-Shakarchi H *et al.* A pharmacological and clinical comparison of prednisolone and betamethasone in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23(4):321-5
35. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM *et al.* Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin. Res)* 1983; 286(6369):923-5
36. Meffin PJ, Wing LM, Sallustio BC *et al.* Alterations in prednisolone disposition as a result of oral contraceptive use and dose. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17(6):655-64
37. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P *et al.* Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 322(23):1464-70
38. Milov DE, Hill M, Andres JM *et al.* Measurement of plasma prednisolone level to evaluate a prednisone treatment failure in an adolescent with Crohn=s disease. *J Ped Gastroenterol & Nutrition* 1989; 8(3):404-7

39. Milsap RL, George DE, Szeffler SJ *et al.* Effect of inflammatory bowel disease on absorption and disposition of prednisolone. *Dig Dis Sci* 1983; 28(2):161-8
40. Morris PJ, Chan L, French ME *et al.* Low dose oral prednisolone in renal transplantation. *Lancet* 1982; 1(8271):525-7
41. Olivesi A. Modified elimination of prednisolone in epileptic patients on carbamazepine monotherapy, and in women using low-dose oral contraceptives. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1986; 40(8):301-8
42. Olivesi A. Normal absorption of oral prednisolone in children with active inflammatory bowel disease, including cases with proximal to distal small bowel involvement. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9(8-9):564-71
43. Orta-Sibu N, Chantler C, Bewick M *et al.* Comparison of high-dose intravenous methylprednisolone with low-dose oral prednisolone in acute renal allograft rejection in children. *Br Med J (Clin. Res)* 1982; 285(6337):258-60
44. Pantin CF, Stead RJ, Hodson ME *et al.* Prednisolone in the treatment of airflow obstruction in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1986; 41(1):34-8
45. Papadakis J, Brown CB, Camaron JS *et al.* High versus low dose corticosteroids in recipients of cadaveric kidneys: prospective controlled trial. *Br Med J (Clin.Res)* 1983; 286(6371):1097-1100
46. Pickup ME. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4(2):111-28
47. Pimlott SJ, Addy M. Evaluation of a method to study the uptake of prednisolone sodium phosphate from different oral mucosal sites. *CLAO J* 1993; 19(3):166-8
48. Powell-Jackson PR, Gray BJ, Heaton RW *et al.* Adverse effect of rifampicin administration on steroid-dependent asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(2):307-10
49. Reece PA, Disney AP, Stafford I *et al.* Prednisolone protein binding in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20(2):159-62
50. Renner E, Horber FF, Jost G *et al.* Effect of liver function on the metabolism of prednisone and prednisolone in humans. *Gastroenterol* 1986; 90(4): 819-28
51. Robertson AS, Gove RI, Wieland GA *et al.* A double-blind comparison of oral prednisolone 40 mg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 1500 ug/day in patients with adult onset chronic obstructive airways disease. Department of thoracic Medicine, East Birmingham Hospital, England. *Eur J Respir Dis (Suppl) (DENMARK)* 1986; 146:565-9

52. Rudolf M. Trials of steroids in patients with chronic airflow obstruction. *Postgrad Med J* 1983; 59 Suppl3:68-70
53. Shaffer JA, Williams SE, Turnbeg LA *et al.* Absorption of prednisolone in patients with Crohn's disease. *Gut*, March 1983; 24(3):182-6
54. Sharma MP, Duphare HV, Dasarathy S. A prospective randomized double-blind trial comparing prednisolone and 4-aminosalicylic acid enemas in acute distal ulcerative colitis. *J Gastroenterol & Hepatol* 1992; 7(2):173-7
55. Shetty KR, Wang RIH. Using Corticosteroids effectively. *Drug Therapy* 1975; 121-26
56. Sirgo RA, Rocci ML Jr., Ferguson RK *et al.* Effects of cimetidine and ranitidine on the conversion of prednisone to prednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37(5):534-8
57. Sousa FJ. The bioavailability and therapeutic effectiveness of prednisolone acetate vs. prednisolone sodium phosphate: a 20-year review. *Review CLAO J* 1991; 17(4):282-4
58. Taha IA, Ahmad RA, Gray H *et al.* Plasma melphalan and prednisolone concentrations during oral therapy for multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 9(1):57-60
59. Tauber U, Haack D, Nieuweboer B *et al.* The pharmacokinetics of fluocortolone and prednisolone after intravenous and oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984; 22(1)
60. Uekama K, Otagiri M, Uemura Y *et al.* Improvement of oral bioavailability of prednisolone by beta-cyclodextrin complexation in humans. *J Pharmacobiodyn* 1983; 6(2):124-7
61. Uribe M, Go VL. Corticosteroid pharmacokinetics in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4(3):233-40
62. Wald JA, Law RM, Ludwig EA *et al.* Evaluation of dose-related pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone in man. *J Pharmacokinetics & Biopharmaceutics* 1992; 20(6):567-89
63. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* 1986; 61(1):15-9
64. Webb JR. Dose response of patients to oral corticosteroid treatment during exacerbations of asthma. *Br Med J Clin Res* 1986; 292(6527):1045-7

65. Yamashita SK, Ludwig EA, Middleton E Jr. *et al.* Lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between ketoconazole and prednisolone. *Clin Pharmacol & Therapeutics* 1991; 49(5):558-70
66. Yokosuka O, Omata M, Imazeki F *et al.* Combination of short-term prednisolone and adenine arabinoside in the treatment of chronic hepatitis B. A controlled study. *Gastroenterology* 1985; 89(2):246-51