

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORURE DE MÉTHACHOLINE, USP

Poudre pour solution d'inhalationde
100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg et 1600 mg

Cholinergique / auxiliaire diagnostique (asthme bronchique)

PANDA Pharmaceuticals Inc.
35 Nixon Road
Caledon, Ontario
L7E 1K1

Date de préparation:
14 septembre, 2017

Numéro de contrôle: 204408

TABLE DES MATIERES

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	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQ	21
CONSERVATION ET STABILITÉ	22
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS	30

Pr CHLORURE DE MÉTHACHOLINE, USP

Poudre pour solution d'inhalation de
100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg et 1600 mg

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme dosifiée / Concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	Poudre: 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg et 1600 mg	S.O.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le chlorure de méthacholine USP en poudre pour solution d'inhalation est indiqué pour :

- le diagnostic de l'asthme (hyperréactivité bronchique).

Le chlorure de méthacholine est indiqué pour le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets soupçonnés d'être atteints d'asthme. Le test de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine permet d'évaluer la sévérité de l'asthme. Le test de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine peut servir à confirmer l'asthme professionnel.

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'utilisation des agents d'inhalation et dans la gestion des patients présentant une bronchoconstriction sévère. Une gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que lorsque des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont disponibles et facilement accessibles.

Gériatrie: Aucune donnée disponible.

Pédiatrie (âgés de moins de 5 ans): L'innocuité et l'efficacité des tests de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine n'ont pas été établies chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Le chlorure de méthacholine USP en poudre pour solution d'inhalation est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament ou à d'autres agents parasymphatomimétiques.
- Un second test de provocation répété le même jour est contre-indiqué.
- Les β -agonistes, les anticholinergiques et la théophylline peuvent être contre-indiqués (voir les [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
<ul style="list-style-type: none">• Le chlorure de méthacholine ne doit être administré que par inhalation. Voir Mises en garde et précautions - Généralités• Le chlorure de méthacholine est un agent bronchoconstricteur qui doit être utilisé à des fins diagnostiques seulement. Il ne doit pas être utilisé comme agent thérapeutique. Voir Mises en garde et précautions – Généralités• Les patients dont l'hyperréactivité bronchique est sévère peuvent souffrir de bronchoconstriction à des doses plus faibles ou avec le diluant seul. Voir mises en garde et précautions - Système respiratoire• Le test ne doit pas être effectué sur n'importe quel patient avec un VEMS basal de moins de 1,5 litre ou de 70 % de la valeur prédite. Voir mises en garde et précautions - Système respiratoire• Lorsqu'il est administré par voie orale ou par injection, le chlorure de méthacholine serait associé à des nausées et des vomissements, à des douleurs ou des serremments rétrosternaux, à de l'hypotension, à des évanouissements et à des blocs cardiaques complets transitoires. Voir Effets indésirables• Lorsqu'il est administré par voie orale ou par injection, un surdosage peut entraîner une réaction de syncope, avec un arrêt cardiaque et une perte de connaissance. Voir Surdosage• La spirométrie de départ doit être précise. Dans le cas contraire, le VEMS initial peut être sous-estimé et toute chute subséquente à l'inhalation des dilutions du chlorure de méthacholine risque de passer inaperçue, ce qui entraînerait une dose trop élevée et une bronchoconstriction excessive. Voir Mises en garde et précautions - Généralités

Généralités

Le chlorure de méthacholine USP en poudre pour solution d'inhalation ne doit être administrée que par inhalation. Le chlorure de méthacholine est un agent bronchoconstricteur qui doit être utilisé à des fins diagnostiques seulement. Il ne doit pas être utilisé comme agent thérapeutique.

L'administration du chlorure de méthacholine à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodéal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition qui pourrait être défavorablement affectée par un agent cholinergique ne devrait être effectuée que si le médecin estime que les avantages l'emportent sur les risques potentiels pour le patient.

Il est essentiel que la spirométrie de départ soit exacte. spirométrie de départ est imprécise ou n'est pas effectuée, le VEMS initial peut être sous-estimé et toute chute subséquente à l'inhalation des dilutions du chlorure de méthacholine risque de passer inaperçue, ce qui entraînerait une dose trop élevée et une bronchoconstriction excessive

Le test de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine ne devrait être effectué que sous la supervision d'un médecin formé et expérimenté dans tous les aspects de la technique de provocation à la méthacholine, incluant toutes les contre-indications, les mises en gardes et précautions et la gestion de la détresse respiratoire. Un médecin responsable des tests doit être présent dans l'édifice lorsque les tests sont effectués et disponible pour être contacté rapidement si nécessaire. Si c'est le médecin lui-même qui effectue le test, une autre personne doit être disponible dans l'édifice afin de fournir une assistance si nécessaire. Le patient ne doit jamais être laissé sans surveillance pendant le test. Les médicaments et l'équipement d'urgence doivent être immédiatement disponibles pour traiter la détresse respiratoire aiguë.

Carcinogène, mutagenèse et effets sur la fertilité

Aucune étude sur le chlorure de méthacholine n'a permis à ce jour d'évaluer son pouvoir carcinogène ou mutagène ni ses effets sur la fertilité.

Système cardiovasculaire

L'administration du chlorure de méthacholine à des patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire accompagnée de bradycardie, qui pourrait être défavorablement affecté par un agent cholinergique, ne doit s'effectuer que si, de l'avis du médecin, les avantages l'emportent sur les risques possibles pour le patient.

Système endocrinien et métabolisme

L'administration du chlorure de méthacholine à des patients souffrant d'une maladie de la thyroïde, qui pourrait être défavorablement affecté par un agent cholinergique, ne doit s'effectuer que si, de l'avis du médecin, les avantages l'emportent sur les risques possibles pour le patient.

Système gastrointestinal

L'administration du chlorure de méthacholine à des patients souffrant d'un ulcère gastroduodéal, qui pourrait être défavorablement affecté par un agent cholinergique, ne doit s'effectuer que si, de l'avis du médecin, les avantages l'emportent sur les risques possibles pour le patient

Système urogénital

L'administration du chlorure de méthacholine à des patients souffrant d'une obstruction urinaire, qui pourrait être défavorablement affecté par un agent cholinergique, ne doit s'effectuer que si, de l'avis du médecin, les avantages l'emportent sur les risques possibles pour le patient.

Système neurologique

L'administration du chlorure de méthacholine à des patients souffrant d'épilepsie, qui pourrait être défavorablement affecté par un agent cholinergique, ne doit s'effectuer que si, de l'avis du médecin, les avantages l'emportent sur les risques possibles pour le patient.

Système respiratoire

L'administration du chlorure de méthacholine peut entraîner une bronchoconstriction grave si l'on ne suit pas à la lettre les directives d'administration. Les patients qui présentent une hyperréactivité grave des voies respiratoires peuvent manifester une bronchoconstriction aux doses les plus faibles du chlorure de méthacholine avec le diluant seul. En cas de bronchoconstriction grave, il faut traiter immédiatement en administrant un β -mimétique à action rapide, par inhalation. En raison du risque de bronchoconstriction grave, le test de provocation au chlorure de méthacholine ne doit être effectué chez aucun patient dont le VEMS de départ est inférieur à 1,5 litre ou représente moins de 70 % de la valeur prévue. Veuillez consulter les nomogrammes standards pour connaître les valeurs prévues.

Populations particulières

Grossesse: Effets tératogènes – Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée sur le chlorure de méthacholine. On ignore si le chlorure de méthacholine peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une patiente enceinte ou s'il peut affecter le pouvoir reproducteur. Le chlorure de méthacholine ne doit être administré à une femme enceinte que si les avantages l'emportent clairement sur les risques.

Allaitement: On ignore si le chlorure de méthacholine inhalée est excrétée dans le lait maternel. Le test de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine ne doit être administré à des mères qui allaitent que si les avantages l'emportent clairement sur les risques.

Usage pédiatrique: L'innocuité et l'efficacité des tests de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine n'ont pas été établies chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

Personnel de laboratoire: Le chlorure de méthacholine en aérosol peut provoquer une bronchoconstriction chez le personnel de laboratoire et les autres personnes présentes dans la pièce où le patient subit le test. Les employés du laboratoire qui souffrent d'asthme ou de rhume des foies doivent prendre les précautions qui s'imposent lorsqu'ils manipulent le produit. (voir **[DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)**).

Information à l'intention du patient

Pour assurer une administration sûre et efficace du test de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine, il faut donner au patient les directives et les renseignements suivants :

- Il faut aviser les patients des symptômes qui peuvent se manifester par suite du test et les aviser de signaler ces symptômes à la personne qui fait passer le test pour qu'il soit interrompu avant que la fonction pulmonaire ne baisse à moins de 1,5 litre.
- Il faut demander aux femmes en âge de procréer s'il est possible qu'elles soient enceintes (voir Populations particulières – [Grossesse](#)).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables associées au test de provocation au chlorure de méthacholine par inhalation sont rares. Elles comprennent notamment la céphalée, l'irritation de la gorge, les étourdissements et les démangeaisons.

Une réaction positive au test de provocation à la méthacholine peut entraîner des symptômes de bronchospasme, comme un serrement à la poitrine, de la toux ou des sibilances.

La bronchoconstriction grave peut être évitée si on réserve les tests de provocation aux cas d'asthme potentiellement légers, aux patients dont le VEMS est normal ou presque et en accroissant prudemment la dose.

Le chlorure de méthacholine USP en poudre de solution d'inhalation ne doit être administrée que par inhalation. Lorsqu'il est administré par voie orale ou par injection, le chlorure de méthacholine serait associée à des nausées et des vomissements, à des douleurs ou des serremments rétrosternaux, à de l'hypotension, à des évanouissements et à des blocs cardiaques complets transitoires. (Voir [SURDOSAGE](#)).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le chlorure de méthacholine USP en poudre de solution d'inhalation est un bronchoconstricteur parasympathomimétique (cholinergique) à administrer en solution seulement, par inhalation. Le chlorure de méthacholine est l'homologue β -méthylé de l'acétylcholine, est hydrolysé lentement par l'acétylcholinestérase et est presque totalement résistant à l'inactivation par la cholinestérase non spécifique ou la pseudocholinestérase.

Interactions médicamenteuses

La prudence s'impose lorsque l'on administre un test de provocation par inhalation à des patients qui reçoivent des β -bloquants en raison du risque que la bronchoconstriction ne se résorbe pas aussi rapidement que prévu.

Les médicaments suivants pour l'asthme et le rhume des foins empêchent la réponse des voies respiratoires au chlorure de méthacholine et ne devraient pas être pris avant le test, pendant leur durée d'action: les β -agonistes, les anticholinergiques et la théophylline. Les corticostéroïdes, le cromoglycate et le nédocromil, après une utilisation régulière, peuvent affecter la réponse au chlorure de méthacholine, mais pas de manière significative; on peut donc maintenir la dose régulière avant un test. Les effets d'autres nouveaux médicaments n'ont pas été évalués.

Interactions médicament-aliment

L'heure du repas n'a pas d'effet sur l'administration du chlorure de méthacholine.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions du chlorure de méthacholine avec les produits ou les suppléments à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions du chlorure de méthacholine avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie et ajustements posologiques recommandés

Pour la poudre de chlorure de méthacholine, les adultes et les enfants (de cinq ans ou plus) sont exposés aux concentrations croissantes suivantes : 0,03; 0,0625; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 et 16 mg/mL. (voir Tableaux 1A, 1B, 1C, 1D et 1E).

Préparation des dilutions:

Le chlorure de méthacholine USP en poudre pour solution d'inhalation doit être dilué avant l'utilisation. Toutes les dilutions du chlorure de méthacholine, devraient être faites avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (solution saline), une solution de chlorure de sodium à 0,9 % contenant du phénol à 0,4 % (solution saline contenant du phénol à 0,4 %) ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection contenant de l'alcool benzylique à 0,9 % (solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %) comme l'indique le Tableau 1A pour le chlorure de méthacholine 100mg/flacon, le Tableau 1B pour le chlorure de méthacholine 160 mg/flacon, le Tableau 1C pour le chlorure de méthacholine 320 mg/flacon, le Tableau 1D pour le chlorure de méthacholine 1280 mg/flacon et le Tableau 1E pour le chlorure de méthacholine 1600 mg/flacon dans des flacons de verre de type I USP stériles. Après avoir ajouté la solution saline à 0,9% ou la solution saline à 0,9% contenant du phénol à 0,4 % ou la solution saline à 0,9% contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %, agiter le flacon afin d'obtenir une solution limpide. Vérifier la date de préparation ou la date de péremption avant d'utiliser les dilutions qui n'ont pas été fraîchement préparées. (**Note : Lorsque vous préparez les dilutions assurez-vous d'employer le même type de diluant pour toutes les concentrations**).

Les solutions du chlorure de méthacholine préparées à partir de la poudre et par technique aseptique peuvent être conservées au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à deux semaines. Après cela, il faut jeter les flacons et préparer de nouvelles dilutions. Le gel n'affecte pas la stabilité des dilutions. Étant donné que la température de la solution influence le débit de nébulisation, les solutions devraient être retirées du réfrigérateur et laissées à la température ambiante (environ 30 minutes) avant leur utilisation.

Les Tableaux 1A, 1B, 1C, 1D et 1E décrivent la façon d'obtenir les dilutions appropriées avec un seul flacon de chlorure de méthacholine.

Note: Les dilutions initiales des flacons de 320 mg, de 1280 mg et de 1600 mg utilisées pour obtenir des solutions de 32 mg/mL (320 mg et 1600 mg) ou de 128 mg/mL (1280 mg) ne doivent EN AUCUN CAS être administrées au patient pendant le test de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine. Elles ne sont utilisées que dans la préparation des dilutions de 16 mg/mL et de 8 mg/mL.

Lorsqu'on prépare des dilutions du chlorure de méthacholine, un filtre-membrane stérile conçu pour retenir les bactéries (porosité de 0,22 µm) doit être utilisé pour transférer une quantité de solution de chaque flacon (au moins 2 mL) dans un nébuliseur.

Tableau 1A: Préparation de dilutions sériées à l'aide d'un seul flacon de 100 mg de poudre de chlorure de méthacholine (pour les flacons de 20 mL et de 50 mL)

UTILISER	AJOUTER de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %	DILUTION OBTENUE
100 mg de chlorure de méthacholine	6.25 ml	16 mg/ml (A)
3 ml de dilution A	3 ml	8 mg/ml (B)
3 ml de dilution B	3 ml	4 mg/ml (C)
3 ml de dilution C	3 ml	2 mg/ml (D)
3 ml de dilution D	3 ml	1 mg/ml (E)
3 ml de dilution E	3 ml	0.5 mg/ml (F)
3 ml de dilution F	3 ml	0.25 mg/ml (G)
3 ml de dilution G	3 ml	0.125 mg/ml (H)
3 ml de dilution H	3 ml	0.0625 mg/ml (I)
3 ml de dilution I	3 ml	0.03 mg/ml (J)

Tableau 1B: Préparation de dilutions sériées à l'aide d'un seul flacon de 160 mg de poudre de chlorure de méthacholine (poudre de chlorure de méthacholine USP)

UTILISER	AJOUTER de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %	DILUTION OBTENUE
160 mg de chlorure de méthacholine	10 ml	16 mg/ml (A)
3 ml de dilution A	3 ml	8 mg/ml (B)
3 ml de dilution B	3 ml	4 mg/ml (C)
3 ml de dilution C	3 ml	2 mg/ml (D)

UTILISER	AJOUTER de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %	DILUTION OBTENUE
3 ml de dilution D	3 ml	1 mg/ml (E)
3 ml de dilution E	3 ml	0.5 mg/ml (F)
3 ml de dilution F	3 ml	0.25 mg/ml (G)
3 ml de dilution G	3 ml	0.125 mg/ml (H)
3 ml de dilution H	3 ml	0.0625 mg/ml (I)
3 ml de dilution I	3 ml	0.03 mg/ml (J)

Tableau 1C: Préparation de dilutions sériées à l'aide d'un seul flacon de 320 mg de chlorure de méthacholine

UTILISER	AJOUTER de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %	DILUTION OBTENUE
320 mg de chlorure de méthacholine	10 ml	32 mg/ml (A)
3 ml de dilution A	3 ml	16 mg/ml (B)
3 ml de dilution B	3 ml	8 mg/ml (C)
3 ml de dilution C	3 ml	4 mg/ml (D)
3 ml de dilution D	3 ml	2 mg/ml (E)
3 ml de dilution E	3 ml	1 mg/ml (F)
3 ml de dilution F	3 ml	0.5 mg/ml (G)

UTILISER	AJOUTER de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %	DILUTION OBTENUE
3 ml de dilution G	3 ml	0.25 mg/ml (H)
3 ml de dilution H	3 ml	0.125 mg/ml (I)
3 ml de dilution I	3 ml	0.0625 mg/ml (J)
3 ml de dilution J	3 ml	0.03 mg/ml (K)

Tableau 1D: Préparation de dilutions sériées à l'aide d'un seul flacon de 1280 mg de chlorure de méthacholine

UTILISER	AJOUTER de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %	DILUTION OBTENUE
1280 mg de chlorure de méthacholine	10 ml	128 mg/ml (A)
1 ml de dilution A	7 ml	16 mg/ml (B)
1 ml de dilution A	15 ml	8 mg/ml (C)
4 ml de dilution C	4 ml	4 mg/ml (D)
2 ml de dilution C	6 ml	2 mg/ml (E)
1 ml de dilution C	7 ml	1 mg/ml (F)
1 ml de dilution C	15 ml	0.5 mg/ml (G)
4 ml de dilution G	4 ml	0.25 mg/ml (H)
2 ml de dilution G	6 ml	0.125 mg/ml (I)

UTILISER	AJOUTER de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %	DILUTION OBTENUE
1 ml de dilution G	7 ml	0.0625 mg/ml (J)
1 ml de dilution G	15 ml	0.03 mg/ml (K)

Table 1E: Préparation de dilutions sériées à l'aide d'un seul flacon de 1600 mg de chlorure de méthacholine

UTILISER	AJOUTER de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %	DILUTION OBTENUE
1600 mg de chlorure de méthacholine	50 ml	32 mg/ml (A)
3 ml de dilution A	3 ml	16 mg/ml (B)
3 ml de dilution B	3 ml	8 mg/ml (C)
3 ml de dilution C	3 ml	4 mg/ml (D)
3 ml de dilution D	3 ml	2 mg/ml (E)
3 ml de dilution E	3 ml	1 mg/ml (F)
3 ml de dilution F	3 ml	0.5 mg/ml (G)
3 ml de dilution G	3 ml	0.25 mg/ml (H)
3 ml de dilution H	3 ml	0.125 mg/ml (I)
3 ml de dilution I	3 ml	0.0625 mg/ml (J)
3 ml de dilution J	3 ml	0.03 mg/ml (K)

Administration

Procédures générales:

Le test de provocation doit être effectué dans un laboratoire ou une clinique de fonction pulmonaire par un personnel dûment formé pour en assurer la sécurité et la précision.

La valeur du VEMS doit être établie avant et après l'inhalation du diluant. Après la détermination de la fonction pulmonaire de départ, la valeur prévue d'une réponse positive est ensuite calculée à partir de la valeur moyenne avant l'inhalation du diluant.

Le test de provocation à la méthacholine est effectué en administrant à un sujet des concentrations sériées croissantes du chlorure de méthacholine après avoir déterminé le VEMS de départ. Lors de l'utilisation du chlorure de méthacholine, le VEMS de départ est déterminé par l'inhalation d'une solution saline normale de contrôle ou d'une solution saline normale de contrôle contenant du phénol à 0,4 % ou d'une solution saline normale de contrôle contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %. **(Note : Employez le même type de diluant que celui utilisé pour reconstituer la poudre du chlorure de méthacholine).** Un candidat au test doit avoir un VEMS d'au moins 70 % de la valeur prévue. Une erreur fréquente, qui donne lieu à des résultats imprécis, se produit si le sujet ne prend pas une inspiration profonde avant que l'on établisse son VEMS de départ. **Il faut aviser le médecin si le VEMS chute sous 1,5 litre. Ne jamais laisser le patient sans surveillance.**

Il faut administrer un β -agoniste par inhalation après le test de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine pour accélérer le retour du VEMS aux valeurs de départ et pour soulager l'inconfort du patient, le cas échéant. La plupart des patients retrouvent leur fonction pulmonaire normale dans les dix à vingt minutes qui suivent l'administration d'un β -agoniste.

Pour obtenir des résultats interprétables, il est important de calibrer les nébuliseurs afin qu'ils produisent un débit uniforme et de valider la reproductibilité du système d'administration. On trouve dans les sources publiées les types de nébuliseurs adéquats et les calibrages standards.

Deux modes d'administration du test de provocation à la méthacholine avec le chlorure de méthacholine ont été largement utilisés dans la pratique clinique actuelle: la méthode dite à volume courant et la méthode par dosimètre. Avec la méthode à volume courant, le patient doit respirer normalement, sur une période de deux minutes, une nébulisation constante de chlorure de méthacholine. En revanche, la méthode par dosimètre requiert que les patients prennent cinq respirations profondes de chlorure de méthacholine en aérosol généré par un dosimètre conçu pour délivrer une dose précise à chaque respiration. D'autres appareils et méthodes d'administration ont été décrits dans les sources publiées. Il faut suivre les directives approuvées du fabricant en utilisant ces appareils. Indépendamment de la méthode choisie, le test est interrompu si le VEMS chute de 20 % ou plus comparativement au VEMS moyen de départ. La concentration correspondant à la dose et le pourcentage de baisse du VEMS sont ensuite utilisés pour calculer soit la concentration apte à provoquer une baisse du VEMS de 20 % (PC₂₀) ou la dose de provocation (PD₂₀).

Méthode à volume courant:

La méthode suivante est basée sur l'utilisation du nébuliseur Wright. Si l'on utilise d'autres modèles de nébuliseur, il faut consulter des sources publiées concernant le test de provocation à la méthacholine pour connaître l'utilisation appropriée d'autres nébuliseurs.

1. À l'aide d'une seringue de 3 mL et d'une aiguille, prendre 2-3 mL du diluant (solution saline à 0,9 % ou de la solution saline à 0,9 % contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %) et le placer dans le flacon du nébuliseur. Fixer le nébuliseur et la tubulure nécessaire à une source appropriée de gaz comprimé.
2. À ce moment, aviser le patient que les aérosols peuvent causer une toux, un serrement à la poitrine ou un essoufflement. Dire au patient que si les symptômes deviennent inconfortables, il doit enlever le masque facial ou l'embout buccal et arrêter d'inhaler l'aérosol immédiatement. Essayer d'éviter de suggérer que ces symptômes vont sûrement se développer, car la suggestion elle-même peut faire baisser le VEMS. Il faut se rappeler que la perception de constriction des voies aériennes peut varier considérablement d'un patient à l'autre ; il faut donc être à l'affût d'autres signes comme une respiration pénible et une fonction respiratoire déficiente. Les directives d'arrêter d'inhaler l'aérosol si les symptômes deviennent troublants doivent être répétées avant chaque dose.
3. Demander au patient de relaxer et de respirer l'aérosol doucement (méthode à volume courant) pendant 2 minutes.
4. En gardant le nébuliseur bien loin du patient, ajuster le débitmètre pour que le nébuliseur fonctionne au débit calibré (0,13 mL/min pour le nébuliseur Wright).
5. Mettre un pince-nez et placer le masque facial sans être serré couvrant le nez et la bouche (ou l'embout buccal dans la bouche). Démarrer le chronomètre immédiatement. Le nébuliseur doit rester en position verticale. Le patient doit tenir le nébuliseur de façon à éviter de chauffer la solution, ce qui pourrait modifier le débit.
6. Après exactement deux minutes, enlever le nébuliseur de la bouche du patient, éteindre le débitmètre et jeter la solution.
7. Mesurer le VEMS à 30 et 90 secondes après la fin de l'inhalation. Ces valeurs peuvent rester à température et pression ambiantes, saturées (ATPS). Si le VEMS à 90 secondes est égal ou inférieur à celui à 30 secondes, la mesure doit être répétée à 3 minutes et, au besoin, à des intervalles de deux minutes jusqu'à ce que le VEMS commence à monter. Pour éviter que le

patient se fatigue, le VEMS ne devrait être mesuré qu'une fois par occasion. S'il n'est pas techniquement satisfaisant, il devrait être répété après 10 secondes.

8. Si le VEMS baisse de 20 % ou plus par rapport à la valeur de départ moyenne du VEMS (ATPS) ou à moins de 1,0 litre, aucune autre inhalation n'est administrée. (Il faut aviser le médecin si le VEMS baisse à moins de 1,5 litre.) Si le VEMS baisse de 16 % ou plus par rapport à la valeur de départ, il est déconseillé d'administrer des doses supplémentaires. Le PC20 peut être extrapolée à partir des deux derniers points de la courbe dose-réponse.
9. La concentration du premier aérosol de chlorure de méthacholine est de 0,03 mg/mL. Les concentrations suivantes sont administrées à des intervalles d'environ 5 minutes en doublant les concentrations (0,0625 ; 0,125 ; 0,25 ; 0,5 ; 1,0 ; 2,0 ; 4,0 ; 8,0 et 16,0 mg/mL).
10. Répéter les étapes 1 à 8 pour chaque concentration croissante de chlorure de méthacholine jusqu'à ce que le VEMS baisse de 20 % ou plus par rapport à la valeur de départ, ou que le VEMS soit de 1,5 litre ou moins, ou que la concentration la plus élevée soit administrée. Ne pas administrer plus d'aérosols de Le chlorure de méthacholine.
11. Après la fin du test, administrer au patient 2 bouffées d'un β -agoniste. Attendre 10 minutes et mesurer le VEMS et la CV. Les patients ne devraient pas être autorisés à quitter le laboratoire tant que leur VEMS n'est pas revenu à 90 % de la valeur de départ.
12. Après le test, les nébuliseurs réutilisables doivent être stérilisés selon les directives du fabricant. Il faut se débarrasser correctement des nébuliseurs jetables.

Méthode par dosimètre:

La méthode suivante est basée sur l'utilisation d'un nébuliseur pneumatique DeVilbiss fixé à un dosimètre Rosenthal-French qui fonctionne à 20 psi et à une période de 0,6 seconde par action. Si l'on utilise d'autres nébuliseurs ou dosimètres, consulter les directives du fabricant et les sources publiées sur le test de provocation par inhalation de méthacholine pour connaître l'utilisation appropriée d'autres nébuliseurs et dosimètres. Le dosimètre devrait être calibré pour assurer une durée précise d'administration, et recalibré chaque fois que la longueur de la tubulure est modifiée.

Toutes les solutions sont administrées de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) à la capacité pulmonaire totale (CPT). Les facteurs qui peuvent influencer la réponse à la provocation par inhalation, et devraient être constants, sont le débit du nébuliseur et le temps inspiratoire.

La valeur de départ de VEMS devrait être établie avant et après l'inhalation du diluant. Après la détermination de la valeur de départ de la fonction pulmonaire post-diluant, la valeur prévue d'une réponse positive est ensuite calculée à partir de la valeur moyenne avant le diluant.

1. La solution est placée dans le nébuliseur et la tubulure nécessaire est fixée au dosimètre. L'aérosol est produit par l'air comprimé délivré à 20 psi par le nébuliseur. Le débit est contrôlé par une vanne électromagnétique qui est actionnée par l'inspiration et maintenue ouverte pendant 0,6 seconde. Un pince-nez est utilisé. Demander aux patients d'inhaler doucement de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) à la capacité pulmonaire totale (CPT). Pendant l'inhalation, l'évent du nébuliseur doit rester ouvert.
2. Les valeurs de départ de la fonction pulmonaire sont établies après cinq inhalations du diluant de chlorure de méthacholine (solutions salines à 0,9 % ou de la solution saline à 0,9% contenant du phénol à 4% ou de la solution saline à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9%) et la valeur de départ de VEMS est notée. Un patient qui passera le test doit avoir un VEMS d'au moins 70 % de la valeur prévue, quand le diluant est administré. La spirométrie est mesurée dans les 5 minutes suivant la cinquième inhalation du diluant.
3. À ce moment, aviser le patient que les aérosols peuvent causer une toux, un serrement à la poitrine ou un essoufflement. Dire au patient que si les symptômes deviennent inconfortables, il doit enlever l'embout buccal immédiatement. Essayer d'éviter de suggérer que ces symptômes vont sûrement se développer, car la suggestion elle-même peut faire baisser le VEMS. Il faut se rappeler que la perception de constriction des voies aériennes peut varier considérablement d'un patient à l'autre; il faut donc être à l'affût d'autres signes comme une respiration pénible et une fonction respiratoire déficiente. Les directives d'arrêter d'inhaler l'aérosol si les symptômes deviennent troublants doivent être répétées avant chaque dose croissante.
4. Comme pour la méthode à volume courant, les concentrations sériées de le chlorure de méthacholine sont administrées. Cinq inhalations de chaque concentration sont prises, suivies par une mesure du VEMS dans les 5 minutes suivant la dernière inhalation de chaque dose. Une unité d'inhalation est définie comme une inhalation d'une solution de le chlorure de méthacholine contenant 1 mg/mL. Puisque les doses sont prises en succession rapide, les unités sont exprimées en unités cumulatives comme l'indique le Tableau 2 ci-dessous.

Table 2: Unités cumulatives d'inhalation

Concentrations sériées	Nombre de respirations	Unités cumulatives par concentration	Unités cumulatives totales
0.03 mg/ mL	5	0.15	0.15
0.0625 mg/ mL	5	0.3	0.45
0.125 mg/ mL	5	0.625	1.08
0.25 mg/ mL	5	1.25	2.33
0.5 mg/ mL	5	2.5	4.83
1 mg/ mL	5	5	9.83
2 mg/ mL	5	10	19.83
4 mg/ mL	5	20	39.83
8 mg/ mL	5	40	79.83
16 mg/ mL	5	80	159.83

5. Si le VEMS baisse de 20 % ou plus par rapport à la valeur de départ de VEMS (ATPS) ou à moins de 1.0 litre, aucune autre inhalation n'est administrée. (Il faut aviser le médecin si le VEMS baisse à moins de 1.5 litre). Des doses partielles (moins de 5 inhalations) peuvent être administrées si le VEMS se situe entre 15 % et 20 % de moins que les valeurs de départ, afin d'éviter une chute excessive de fonction pulmonaire.
6. Après la fin du test, administrer au patient 2 bouffées d'un β -agonist. Attendre 10 minutes et mesurer le VEMS. Les patients ne devraient pas être autorisés à quitter le laboratoire tant que leur VEMS n'est pas revenu à 90 % de la valeur de départ.
7. Après le test, les nébuliseurs réutilisables doivent être stérilisés selon les directives du fabricant. Il faut se débarrasser correctement des nébuliseurs jetables.

Abrègement du test:

Les techniciens devraient bien connaître la technique longue avant de tenter sa version abrégée. En abrégeant le test, on risque d'administrer par inadvertance au patient une dose trop forte; il faut toujours opter pour la prudence et, dans le doute, administrer une dose moins forte. Si les antécédents cliniques indiquent que le patient puisse ne pas souffrir d'asthme ou que son asthme soit très léger, la concentration la plus faible peut être omise, comme on l'explique ci-dessous:

1. Concentrations de départ chez les adultes

À titre d'indication générale, la première concentration de chlorure de méthacholine peut se fonder sur les critères suivants :

- a) Si $VEMS/CV > 80\%$ ET $VEMS > 70\%$ de la valeur prévue ET baisse du VEMS $< 10\%$ après l'inhalation du diluant ET symptômes du patient **bien maîtrisés** avec les médicaments suivants, utiliser les concentrations de départ comme suit :

<u>Médicament</u>	<u>Concentration de départ</u>
Corticostéroïdes par inhalation ou per os	0.125 mg/mL
Bronchodilatateurs quotidiens	0.25 mg/mL
Bronchodilatateurs à l'occasion (< une fois/jour)	1.0 mg/mL
Aucun médicament	2.0 mg/mL

- b) Si VEMS/CV < 80 % OU VEMS < 70 % de la valeur prévue ET baisse du VEMS < 10 % après l'inhalation du diluant ET symptômes du patient **bien maîtrisés** avec les médicaments suivants, utiliser les concentrations de départ comme suit:

<u>Médicament</u>	<u>Concentration de départ</u>
Corticostéroïdes par inhalation ou per os	0.03 mg/mL
Autres médicaments ou aucun médicament	0.125 mg/mL

- c) Si le VEMS d'un patient chute de 10 % ou plus après l'inhalation du diluant, ou si les symptômes d'asthme ne semblent pas bien maîtrisés, **N'OMETTRE AUCUNE** concentration et faire débiter tous les patients à 0.03 mg/ml.

2. Concentrations de départ chez les enfants

- a) Si VEMS/CV > 80 % ET symptômes de l'enfant **bien maîtrisés** avec les médicaments suivants, utiliser les concentrations de départ comme suit:

<u>Médicament</u>	<u>Concentration de départ</u>
Corticostéroïdes par inhalation ou per os	0.03 mg/ mL
Bronchodilatateurs quotidiens ou occasionnels	0.0625 mg/ mL
Aucun médicament	0.25 mg/ mL

- b) Si VEMS/CV < 80 % OU symptômes d'asthme ne semblent pas bien maîtrisés, **N'OMETTRE AUCUNE** concentration, et faire débiter le patient à 0.03 mg/mL.

3. Omission de concentrations

Si, après la première concentration de chlorure de méthacholine, on ne note aucun signe de baisse significative du VEMS (moins de 5 % comparativement à la valeur de départ moyenne) et qu'il n'y a **AUCUN** signe clinique de bronchoconstriction (serrement à la poitrine, toux ou sibilances), la dose suivante peut être omise. Dès le moindre symptôme ou la moindre chute du VEMS de plus de 5 % comparativement à la valeur de départ moyenne, **N'OMETTRE AUCUNE** autre concentration. Si une concentration est omise, il est important de rappeler au patient, avant chaque inhalation, qu'il doit retirer son masque facial ou embout buccal dès qu'il éprouve un problème respiratoire ou un malaise à la poitrine.

Calcul et interprétation des résultats:

La concentration provocatrice ou la dose provocatrice causant une chute de 20 % de VEMS (PC₂₀ ou PD₂₀) peut être calculée comme décrit ci-dessous:

1. Calcul de PC₂₀

Avec la méthode à volume courant ou la méthode par dosimètre, la réponse des voies respiratoires peut être exprimée comme la concentration de chlorure de méthacholine provoquant une chute de VEMS de 20 % (PC₂₀). Le pourcentage de chute de VEMS peut être calculé en utilisant la valeur de départ moyenne de VEMS, comme indiqué ci-dessous:

$$\% \text{ de chute de VEMS} = \frac{\text{valeur de départ moyenne VEMS} - \text{le plus bas VEMS post- chlorure méthacholine}}{\text{valeur de départ moyenne VEMS}} \times 100$$

Le pourcentage de chute de VEMS est alors tracé en fonction de la concentration progressive de chlorure de méthacholine (échelle logarithmique). La PC₂₀ est obtenue par interpolation linéaire entre les deux derniers points, comme l'illustre la Figure 1.

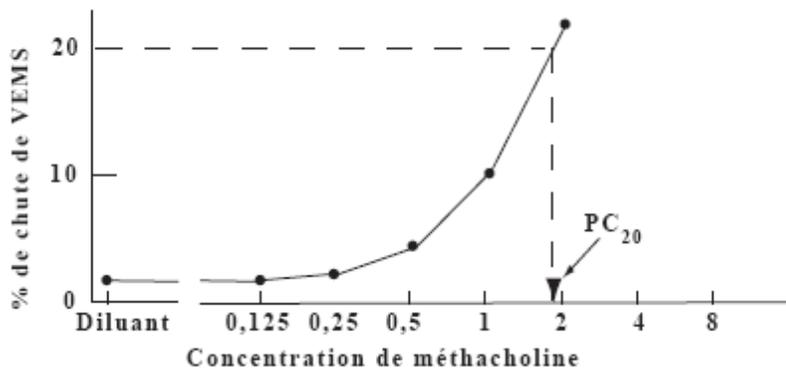


Figure 1: Calcul de PC₂₀

Autrement, la PC₂₀ peut être calculée comme suit:

$$PC_{20} = \text{antilogarithme} \left[\text{logarithme } C_1 + \frac{(\text{logarithme } C_2 - \text{logarithme } C_1) (20 - R_1)}{(R_2 - R_1)} \right]$$

où:

C₁ = avant-dernière concentration (chute de VEMS < 20 %)

C₂ = dernière concentration (chute de VEMS > 20 %)

R₁ = % de la chute de VEMS après C₁

R₂ = % de la chute de VEMS après C₂

2. Calcul de PD₂₀

Le VEMS du meilleur spirogramme à chaque dose est tracé sur du papier à échelle semi-logarithmique (voir Figure 2, ci-dessous) et une courbe dose-réponse est construite. La dose est exprimée en unités cumulatives, soit µmoles ou unités d'inhalation, où 1 mg/mL est égal à 0,5 µmole ou 10 unités d'inhalation. La courbe commence à 100 % et le dernier point de donnée devrait

être à 80 % du diluant ou plus bas. De cette courbe, la PD₂₀, la dose de provocation d'agoniste nécessaire pour obtenir une chute de 20 % de VEMS, peut être interpolée. La PD₂₀ est la mesure de la sensibilité au chlorure de méthacholine. On peut dire que les patients qui ne répondent pas à cinq inhalations de chlorure de méthacholine à la concentration de 16 mg/mL ont eu un test négatif.

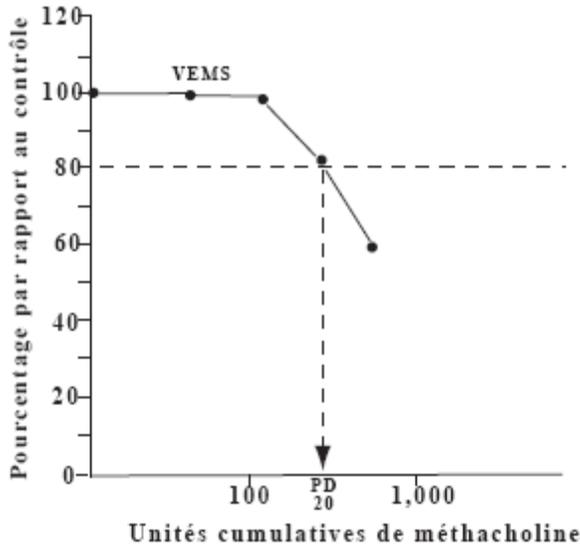


Figure 2: Réponse des voies respiratoires au chlorure de méthacholine (PD₂₀), exprimée en unités cumulatives (soit μ moles ou unités d'inhalation)

3. Interprétation des résultats

Dans les essais cliniques, la plupart des asthmatiques ont eu une réponse positive à une concentration de 10 mg/mL ou moins. L'interprétation des résultats relativement à la présence ou à l'absence d'asthme n'est possible que lorsque le VEMS/CV est $> 70\%$. Le point de démarcation entre une réactivité normale et une réactivité accrue est une PC₂₀ de 8 mg/mL ou une PD₂₀ de 4 μ moles cumulatives ou 80 unités cumulatives d'inhalation (Figure 3). Le degré accru de réactivité est arbitrairement classé comme marginal s'il se situe entre 4 et 8 mg/mL (entre 2 et 4 μ moles ou entre 40 et 80 unités d'inhalation), comme léger s'il se situe entre 2 et < 4 mg/mL (entre 1 et < 2 μ moles ou entre 20 et 40 unités d'inhalation), comme modéré s'il se situe entre 0,25 et < 2 mg/mL (entre 0,125 et < 1 μ mole ou entre 5 et < 20 unités d'inhalation), et comme grave s'il est $< 0,25$ mg/mL ($< 0,125$ μ mole ou $< 2,5$ unités d'inhalation). Les patients ayant une PC₂₀ > 16 mg/mL (ou une PD₂₀ > 8 μ moles ou > 160 unités cumulatives d'inhalation) sont peu susceptibles de manifester des symptômes courants dus à l'asthme. Lorsque la PC₂₀ se situe entre 2 et 16 mg/mL ou que la PD₂₀ se situe entre 1 et 8 μ moles ou 20 et 160 unités cumulatives d'inhalation, les symptômes courants dus à l'asthme sont, en toute probabilité, légers, rares ou absents. Les symptômes courants de l'asthme se manifestent habituellement en présence d'une PC₂₀ < 2 mg/mL ou lorsque la PD₂₀ est < 1 μ mole ou < 20 unités cumulatives d'inhalation.

REMARQUE: Lors de l'utilisation d'un appareil à dose unique permettant d'administrer le test de provocation avec le chlorure de méthacholine, les valeurs équivalentes aux valeurs ci-haut devront être calculées, tel que nécessaire

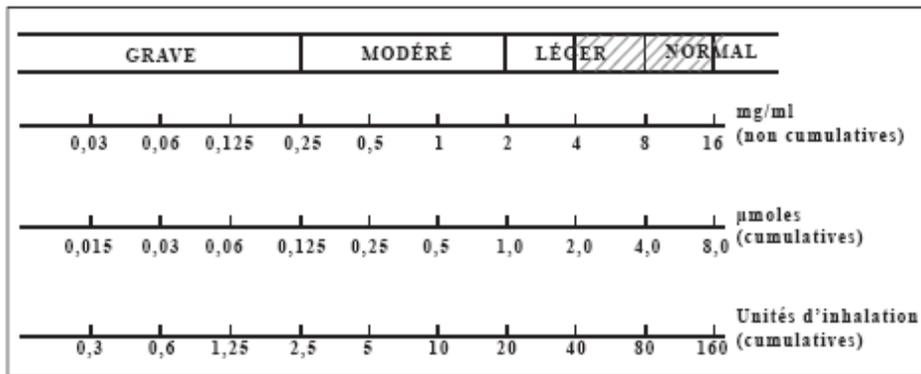


Figure 3: Comparaison de réponse des voies respiratoires à chlorure de méthacholine exprimée en tant que PC₂₀ (mg/mL) en utilisant la méthode à volume courant, et exprimée en tant que PD₂₀ (µmoles cumulatives et unités cumulatives d'inhalation) en utilisant la méthode par dosimètre.

SURDOSAGE

Le chlorure de méthacholine USP en poudre pour solution d'inhalation ne doit être administré que par inhalation. Lorsqu'administré par voie orale ou par injection, un surdosage de chlorure de méthacholine peut entraîner une réaction de syncope, avec un arrêt cardiaque et une perte de connaissance. Les réactions toxiques graves doivent être traitées au moyen de 0,5 à 1 mg de sulfate d'atropine, administré par voie i.m. ou i.v.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorure de méthacholine USP en poudre pour solution d'inhalation est un bronchoconstricteur parasymphomimétique (cholinergique) à administrer en solution seulement, par inhalation, à des fins diagnostiques.

Le chlorure de méthacholine est l'homologue β-méthylé de l'acétylcholine et diffère de celle-ci principalement dans sa plus grande durée et sélectivité d'action. Le muscle lisse bronchique contient une importante innervation parasymphomimétique (cholinergique). La bronchoconstriction se produit quand le nerf pneumogastrique est stimulé et que l'acétylcholine est libérée des terminaisons nerveuses. La constriction musculaire est essentiellement confinée à l'endroit de la libération parce que l'acétylcholine est rapidement inactivée par l'acétylcholinestérase.

Comparativement à l'acétylcholine, le chlorure de méthacholine est hydrolysé plus lentement par l'acétylcholinestérase et est presque totalement résistant à l'inactivation par la pseudocholinestérase ou la cholinestérase non spécifique.

Lorsqu'une solution contenant le chlorure de méthacholine est inhalée, les sujets qui souffrent d'asthme sont plus sensibles à la méthacholine et présentent une bronchoconstriction à des doses moindres que les sujets en bonne santé. Cette différence sur le plan de la réponse est le fondement pharmacologique du test de provocation diagnostique par inhalation du chlorure de méthacholine. Le test est le plus utile sur le plan diagnostique lorsque les symptômes d'asthme sont présents et lorsque le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est normal, à $> 70\%$ de la valeur prévue. Un résultat normal permet d'écartier le diagnostic d'asthme (restriction variable du débit respiratoire) sans que l'on puisse conclure que le sujet n'en a jamais souffert auparavant.

Réactions pharmacodynamiques

En présence d'une restriction chronique du débit respiratoire avec un VEMS/CV $< 70\%$, le test peut se révéler anormal en raison d'autres facteurs physiopathologiques, comme la bronchite du fumeur, l'emphysème ou la mucoviscidose. Le test peut également être positif chez les patients qui souffrent de rhinite allergique sans symptôme d'asthme ou chez les patients qui ont déjà présenté ou présenteront des symptômes d'asthme.

Certains médicaments peuvent influencer la réaction pharmacodynamique au chlorure de méthacholine (Voir [Interactions médicamenteuses](#)).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Température:

- Conserver les flacons intacts de poudre de chlorure de méthacholine à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Solutions reconstituées:

- Le gel n'affecte pas la stabilité des dilutions de chlorure de méthacholine préparées avec de la solution saline à 0,9 % ou de la solution saline à 0,9 contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %.

Les solutions de chlorure de méthacholine, préparées par technique aseptique, avec de la solution saline à 0,9 % ou de la solution saline à 0,9 contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %, peuvent être conservées au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant un maximum de deux semaines.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le chlorure de méthacholine est un puissant bronchoconstricteur

Ne pas inhaler cette poudre. Ne pas manipuler cette substance si l'on souffre d'asthme ou de rhume des foies. Un filtre de faible résistance doit être appliqué à la voie de sortie de tout appareil utilisé pour l'administration du produit, selon le cas, pour prévenir la libération de chlorure de méthacholine nébulisé dans l'air de la pièce.

Lors de l'utilisation du chlorure de méthacholine, toute solution inutilisée doit être retirée du nébuliseur après chaque concentration.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Poudre de chlorure de méthacholine:

- 100 mg – en flacon de verre ambré de 20 mL en boîtes de 6 flacons
- 100 mg – en flacon de verre ambré de 50 mL
- 160 mg – en flacon de verre ambré de 20 mL
- 320 mg – en flacon de verre ambré de 20 mL
- 1280 mg – en flacon de verre ambré de 20 mL en boîtes de 6 flacons
- 1600 mg – en flacon de verre ambré de 50 mL, en boîtes d'un flacon
- La poudre doit être reconstituée avec de la solution saline à 0,9 % ou de la solution saline à 0,9 contenant du phénol à 0,4 % ou de la solution saline à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %
- Administré par inhalation en utilisant un nébuliseur

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

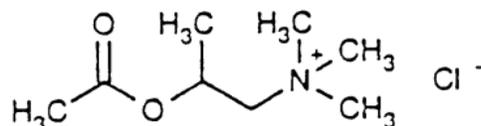
Substance pharmaceutique

Dénomination commune: Chlorure de méthacholine USP

Nom chimique: Chlorure de 2-(acétyloxy)-N,N,N-triméthyl-1-propanaminium

Formule moléculaire: C₈H₁₈ClNO₂

Poids moléculaire: 195,69



Formule développée:

Propriétés physico-chimiques: Le chlorure de méthacholine USP est un composé déliquescent dont la couleur varie de blanc à presque blanc et qui est soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme, mais insoluble dans l'éther. Les solutions aqueuses sont neutres au tournesol.

ESSAIS CLINIQUES

Démographie de l'étude et organisation de l'essai

Chez 1 500 patients souffrant d'asthme et 500 patients non-asthmatiques (atopiques ou non atopiques), plus de 90 % des asthmatiques avaient une réponse positive moyenne ou élevée au chlorure de méthacholine. Moins de 5 % des individus souffrant de rhume des foins ou sujets normaux non atopiques ont montré une réponse positive élevée. Vingt-sept pour cent des patients souffrant de rhume des foins ont eu une réponse négative par rapport à 49 % des sujets normaux. Les patients souffrant de rhume des foins et les sujets normaux avaient environ la même incidence de réponses positives faibles. Trente pour cent des patients souffrant de rhume des foins ont eu une réponse positive moyenne en comparaison avec 18 % chez les sujets normaux ayant des antécédents familiaux d'asthme et 8 % chez les sujets normaux n'ayant pas d'antécédents familiaux d'asthme (les contrôles). La réponse des patients asthmatiques était différente de celle de tous les autres groupes. La réponse des patients souffrant du rhume des foins différait seulement de celle des sujets normaux n'ayant pas d'antécédents familiaux d'asthme.³⁶

Chez les patients dont l'asthme était actif, la sévérité de l'asthme déterminait la sensibilité bronchique des sujets au test de provocation à la méthacholine. Cette sensibilité variait de 100 à plusieurs milliers de fois celle des sujets normaux. Cependant, chez les anciens asthmatiques, le degré de bronchoconstriction était également lié à la gravité aux symptômes d'asthme antérieurs. La sensibilité moyenne des anciens asthmatiques était environ un dixième de celle des asthmatiques actuels.³⁶

Résultats de l'étude

Dans les études basées sur la population, la prévalence de l'hyperréactivité au chlorure de méthacholine est de 8 à 15 %. Bien que le degré de réponse des asthmatiques ne les distingue pas des non-asthmatiques, les asthmatiques répondent à une dose moyenne plus faible.³² Les asthmatiques dont la réponse est plus faible ont généralement une maladie moins sévère et plus stable. L'interprétation est plus facile lorsque le résultat est soit substantiellement positif ($PC_{20} < 1$ mg/ml ou $PD_{20} < 10$ unités cumulatives d'inhalation), ou clairement négatif (changements minimes dans le VEMS avec l'administration de la dose la plus élevée).³² Le point limite entre une réponse normale et une réponse augmentée est considéré comme étant une PC_{20} de 8 mg/ml ou une PD_{20} de 4 μ moles (cumulatif).^{19,36}

Une technique de dosimétrie a été utilisée afin d'évaluer 766 enfants âgés de 9 ans qui présentaient des symptômes d'asthme, mais avaient une fonction pulmonaire au repos normale. À l'intérieur de deux mois, la technique de dosimétrie a été utilisée afin de réévaluer 79 de ces patients. Parmi ceux-ci, 30, dont 22 démontrant une réactivité, ont été évalués avec la méthode du volume courant. Vingt-cinq pour cent des enfants présentaient des signes de réactivité des voies aériennes, révélée par l'obstruction des voies soulagée par le salbutamol ou de sensibilité à l'inhalation de chlorure de méthacholine au repos. La méthode dosimètre était suffisamment reproductible, et la méthode de volume courant était aussi sensible dans la détection de réactivité au chlorure de méthacholine. Chez seulement quatre enfants, la différence de PC_{20} entre les deux techniques était supérieure à deux fois la concentration. Un test de Student pour échantillons appariés n'a montré aucun biais pour une ou l'autre des méthodes.³¹

L'utilité du test de provocation de la méthacholine avec chlorure de méthacholine pour confirmer l'asthme soupçonné chez des patients a été évaluée chez 1 105 sujets de 5 à 80 ans, dont 189 étaient des asthmatiques actuels et 916 étaient non-asthmatiques. Les non-asthmatiques ont été classés dans des sous-groupes: 143 atopiques ayant des antécédents familiaux d'asthme, 66 atopiques n'ayant pas d'antécédents familiaux d'asthme, 326 non atopiques ayant des antécédents familiaux d'asthme et 381

non atopiques n'ayant pas d'antécédents familiaux d'asthme. Les sujets ont été soumis à un test de provocation au chlorure de méthacholine, en utilisant la méthode du dosimètre. Le test de provocation à la méthacholine s'est avéré être un outil utile dans la confirmation de la probabilité pré-test de l'asthme.²⁵

Le test de provocation à la méthacholine avec chlorure de méthacholine est utilisé pour permettre de déterminer si l'asthme est d'origine professionnelle ou non professionnelle. L'incidence de toux, de respiration sifflante et d'essoufflement en milieu de travail varie de 2 à 15 pour cent dans divers études.⁶ Des augmentations dans la réactivité bronchique associées avec les périodes de présence au travail fournissent des éléments objectifs utiles aux dossiers de fonction pulmonaire.⁹

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études in vitro avec du tissu trachéal, bronchique ou pulmonaire de plusieurs espèces indiquent que le chlorure de méthacholine produit uniformément une contraction dose-dépendante. Les tissus pulmonaires semblaient être moins sensibles que les autres parties des voies respiratoires.^{8,10}

Les études pharmacologiques des effets pulmonaires de la méthacholine en aérosol chez le cobaye, le chien, le cochon et le singe ont montré des augmentations dose-dépendantes de la résistance pulmonaire et une diminution de la compliance dynamique.^{5,14,16,22}

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ orale aiguë (24 heures) du chlorure de méthacholine et de ses composés associés est de 1100 mg/kg chez la souris et de 750 mg/kg chez le rat.²³

Des singes cynomolgus ont été exposés à du chlorure de méthacholine en aérosol 2 % (20 mg/ml) dans le cadre d'études de toxicité aiguës (inhalation de 10 minutes) et subchroniques (inhalation de 7 jours). Dans la première étude, les animaux exposés à l'aérosol pendant jusqu'à 10 minutes ont montré une augmentation de la fréquence respiratoire et une diminution du volume respiratoire après 30 secondes. Ces changements ont atteint un sommet à 2 minutes et ont été suivies d'une augmentation de la résistance pulmonaire et d'une diminution de la compliance respiratoire. La fonction pulmonaire est retournée à la normale 20 à 25 minutes après la fin de l'exposition. Dans l'étude de 7 jours, les singes ont reçu des inhalations quotidiennes équivalentes à la valeur maximale et environ cinq fois la dose standard maximale humaine. Bien que la séquence typique de réponse pulmonaire/récupération pulmonaire ait été observée, des changements distincts dans la résistance des voies respiratoires ont été notés à la fin de l'étude. Ces changements n'ont pas été rapidement renversés dans le groupe recevant l'équivalent de la dose standard maximale, qui a été observé pendant 9 semaines.⁵

RÉFÉRENCES

1. Adelroth E, Hargreave FE, Ramsdale EH. Do physicians need objective measurements to diagnose asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:704-7.
2. Adinoff AD, Schlosberg RT, Strunk RC. Methacholine inhalation challenge in young children: results of testing and follow-up. *Ann Allergy* 1988;61:282-6.
3. Basir R, Lehrman SG, De Lorenzo LJ, et al. Lack of significant bronchial reactivity to inhaled normal saline in subjects with a positive methacholine challenge test. *J Asthma* 1995;32:63-7.
4. Beckett WS, McDonnell WF, Wong ND. Tolerance to methacholine inhalation challenge in nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1499-1501.
5. Binns R, Clark GC, Hardy CJ. Methacholine: 7-day inhalation toxicity study with primates. *Toxicology* 1975;4:117-32.
6. Braman SS, Corrao WM. Bronchoprovocation testing. *Clin Chest Med* 1989;10:165-76.
7. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., 1996: 141-160.
8. Burns JW, Doe JE. A comparison of drug-induced responses on rat tracheal, bronchial, and lung strip in vitro preparations. *Br J Pharmacol* 1978;64:71-4.
9. Chan-Yeung M, Lam S, Tse KS. Measurement of airway responsiveness in occupational asthma. In: Hargreave FE, Woolcock AJ, eds. *Airway responsiveness: measurement and interpretation. Proceedings from a workshop held at Mont Ste. Marie, Quebec, June 15-17, 1983.* Mississauga : Astra Pharmaceuticals Canada Ltd, 1985:129-35.
10. Diamond L, O'Donnell M. A comparative study of two parasympatholytic bronchodilator agents: ipratropium bromide and diphemanil methylsulfate. *J Pharmacol Exp Therapy* 1981;216:1-5.
11. Fabbri LM, Mapp CE, Hendrick DJ. Standardization of the dosimeter method for measurement of airway responsiveness in man. In: Hargreave FE, Woolcock AJ, eds. *Airway responsiveness: measurement and interpretation. Proceedings from a workshop held at Mont Ste. Marie, Quebec, June 15-17, 1983.* Mississauga : Astra Pharmaceuticals Canada Ltd, 1985:29-38.
12. Franz DN. Cholinomimetic (parasympathomimetic) drugs. Chapter 58. In: Gennaro AR, ed. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 19th ed. Easton PA : Mack Publishing Co., 1995: 1000-8.
13. Gricco MH, Pierson RN. Cardiopulmonary effects of methacholine in asthmatic and normal subjects. *J Allergy* 1970;45:195-207.
14. Hambourger WE, Freese HB, Winbury MM. et al. Protective action of combinations of diphenhydramine and aminophylline in fatal bronchospasm in guinea pigs due to mecholyl aerosol. *J Pharmacol Exp Therap* 1948;94:367-71.

15. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:347-55.
16. Hirshman CA, Malley A, Downes H. Basenji-Greyhound dog model of asthma: reactivity to *Ascaris suum*, citric acid, and methacholine. *J Appl Physiol* 1980;49:953-57.
17. Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, et al. Methacholine inhalation challenge studies in a selected pediatric population. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:994-8.
18. Jones TR, Davis C, Daniel EE. Pharmacological study of the contractile activity of leukotriene C4 and D4 on isolated human airway smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1982;60:638-43.
19. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Histamine and methacholine inhalation tests: tidal breathing method. Laboratory procedure and standardization. 2nd ed. Lund, Sweden: Astra Draco AB [for the Canadian Thoracic Society] 1994:1-52.
20. Juniper EF, Frith PA, Dunnett C, et al. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax* 1978;33:705-10.
21. Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981;36:575-9.
22. Kelly S, Pavia M, Engel LA. Bronchoconstriction and gas mixing in canine and pig lungs. *Bull Europ Physiolpath Resp* 1982;18:229-37.
23. Molitor H. A comparative study of the effects of five choline compounds used in therapeutics: acetylcholine chloride, acetyl beta-methylcholine chloride, carbaminoyl choline, ethyl ether beta-methylcholine chloride. *J Pharmacol Exp Therap* 1936;58:337-60.
24. Morris JF, Koski WA, Johnson LC. Spirometric standards for healthy non-smoking adults. *Am Rev Resp Dis* 1971;103:57-67.
25. Palmeiro EM, Hopp RJ, Biven RE, et al. Probability of asthma based on methacholine challenge. *Chest* 1992;101:630-3.
26. Puolijoki H, Impivaara O, Liippo K, Tala E. Later development of asthma in patients with a negative methacholine inhalation challenge examined for suspected asthma. *Lung* 1992;170:235-41.
27. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, et al. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.
28. Rosenthal RR. Approved methodology for methacholine challenge. *Allergy Proc* 1989;10:301-12.

29. Rosenthal RR. The emerging role of bronchoprovocation. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64(pt 2):564-8.
30. Rosenthal RR. Inhalation challenge. *Allergy Proc* 1988;9:113-22.
31. Sears MR, Jones DT, Holdaway MD, et al. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax* 1986;41:283-9.
32. Scanlon PD, Beck KC. Laboratory medicine and pathology. Methacholine inhalation challenge. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1118-9.
33. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Methacholine bronchial challenge in children. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:365-9.
34. Simonart A. On the action of certain derivatives of choline. *J Pharmacol Exp Therap* 1932;46:157-93.
35. Sollmann T, Gilbert AJ. Microscopic observations of bronchiolar reactions. *J Pharmacol Exp Therap* 1937;61:272-85.
36. Townley RG, Bewtra AK, Nair NM, et al. Methacholine inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:569-74.
37. Townley RJ, Hopp RJ. Inhalation methods for the study of airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:111-24.
38. Wener J, Hoff HE, Simon MA. Production of gastric and duodenal ulcers by prolonged administration of mecholyl. *Gastroenterol* 1948;11:904-22.
39. Wener J, Hoff HE, Simon MA. Production of ulcerative colitis in dogs by prolonged administration of mecholyl. *Gastroenterol* 1949;12:637-47.
40. Provocholine[®] Product Monograph (Methapharm). Revision date: July 11, 2017. Control Number: 159071

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

Pr Chlorure de méthacholine, USP Poudre pour solution d'inhalation

Ce dépliant constitue la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de Le chlorure de méthacholine USP pour la vente au Canada et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de la Le chlorure de méthacholine USP. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament?

Le chlorure de méthacholine USP est utilisé dans le cadre d'un test de respiration appelé test de provocation à la méthacholine. Ce test est utilisé pour aider votre médecin à déterminer si vous souffrez d'asthme. Il peut aussi être utilisé afin d'évaluer la sévérité de votre asthme ou pour confirmer l'origine professionnelle ou non de votre asthme.

Ce qu'il fait?

Le chlorure de méthacholine USP peut entraîner un serrement dans les muscles des voies respiratoires. Lorsqu'une bouffée de Le chlorure de méthacholine USP est inhalée, les individus souffrant d'asthme sont beaucoup plus susceptibles de réagir que les gens qui n'en souffrent pas.

Dans le cadre de ce test, un professionnel de la santé évaluera votre fonction pulmonaire avant et après chaque dose de Le chlorure de méthacholine USP. Le test sera cessé si:

- Votre fonction pulmonaire chute au niveau cible.
- Vous avez atteint la plus haute dose de Le chlorure de méthacholine USP et votre fonction pulmonaire n'a pas chuté au niveau cible.
- Votre professionnel de la santé estime que vous ne pouvez pas continuer le test en raison des symptômes.

À la fin du test, un agent d'inversion pourrait vous être administré. Votre professionnel de la santé évaluera votre fonction pulmonaire afin de s'assurer qu'elle est de retour à la normale et que vous pouvez retourner à la maison.

Quand ne devrait-il pas être utilisé?

- Le chlorure de méthacholine USP ne devrait pas être utilisé chez les patients qui ont eu une réaction anormale à ce médicament ou à des médicaments similaires.

- Le chlorure de méthacholine USP ne devrait pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
- Des tests de fonction pulmonaire devraient être effectués par un professionnel de la santé avant de commencer le test avec Le chlorure de méthacholine USP. Si les résultats sont trop faibles, le professionnel de la santé peut décider de ne pas effectuer le test et de communiquer avec le médecin qui a demandé ce test.

Quel est l'ingrédient médicamenteux principal?

L'ingrédient médicamenteux principal de Le chlorure de méthacholine USP est le chlorure de méthacholine.

Quels sont les ingrédients non médicamenteux importants?

Le chlorure de méthacholine USP ne contient pas d'ingrédients non médicamenteux.

Dans quelle posologie est-il disponible?

Le chlorure de méthacholine USP est disponible dans les posologies suivantes – 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg et 1600 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Le chlorure de méthacholine USP ne doit être administré que par un professionnel de la santé qualifié et par inhalation seulement.
- Le chlorure de méthacholine USP est un moyen de diagnostic et ne devrait pas être utilisé à des fins de traitement.
- Ce test ne devrait pas être effectué sur tout patient qui présente des difficultés respiratoires le jour du test.
- Les patients souffrant de maladie pulmonaire peuvent souffrir de symptômes à des doses très faibles et devraient aviser leur professionnel de la santé immédiatement si des symptômes sont présents.

AVANT d'effectuer un test respiratoire avec Le chlorure de méthacholine USP, veuillez aviser votre médecin ou votre inhalothérapeute si:

- vous souffrez d'épilepsie.
- vous avez un ulcère.
- vous avez une maladie de la thyroïde.
- vous avez une obstruction des voies urinaires.
- vous souffrez de tout type de maladie du cœur.
- vous avez un nerf vague irritable.
- vous êtes enceinte.
- vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent affecter la sûreté d'un test respiratoire avec Le chlorure de méthacholine USP. Avisez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments.

Il y a aussi de nombreux médicaments qui peuvent affecter les résultats d'un test de respiration avec Le chlorure de méthacholine USP. Il pourrait être nécessaire de cesser de prendre ces médicaments avant le test.

Si vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre médecin si vous devriez cesser de les prendre avant le test et pour quelle durée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Posologie habituelle:

Pour la poudre de Le chlorure de méthacholine USP, adultes et enfants (âges de 5 ans et plus):

- 0.03; 0.0625; 0.125; 0.25; 0.5; 1; 2; 4; 8 et 16 mg/ml.

Surdosage:

Le chlorure de méthacholine USP ne devrait jamais être administré par une autre voie que par inhalation. Lorsqu'elle est administrée par la bouche ou par injection, un surdosage de Le chlorure de méthacholine USP peut entraîner un évanouissement, avec un arrêt cardiaque et une perte de connaissance.

Dose oubliée:

S.O.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires liés à Le chlorure de méthacholine USP sont peu fréquents. On a signalé des maux de tête, une irritation de la gorge, des étourdissements et des démangeaisons.

Une réaction positive à un test respiratoire avec Le chlorure de méthacholine USP peut provoquer des symptômes tels que des serremments à la poitrine, de la toux ou une respiration sifflante.

Le chlorure de méthacholine USP ne doit être administrée que par inhalation. Des cas de nausées et vomissements, de douleurs ou de serremments rétrosternaux, d'hypotension, d'évanouissements et d'arrêts cardiaques ont été signalés suite à une administration par voie orale ou par injection.

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires. Si vous éprouvez des effets secondaires imprévus pendant le test avec Le chlorure de méthacholine USP, avisez le professionnel de la santé immédiatement afin que le test puisse être cessé. Si vous ressentez des effets secondaires imprévus suite au test, communiquez avec votre médecin.

ENTREPOSAGE

REMARQUE: Le chlorure de méthacholine USP est un médicament diagnostic. Il doit demeurer à l'intérieur de la clinique et/ou du laboratoire de fonction pulmonaire en tout temps.

Température:

Entreposer les flacons intacts de poudre de Le chlorure de méthacholine USP à température ambiante (15 à 30 °C).

Le gel n'affecte pas la stabilité des dilutions de Le chlorure de méthacholine USP préparées avec de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0.4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0.9 %.

Solutions reconstituées:

La poudre de Le chlorure de méthacholine USP reconstituée avec de la solution saline ou de la solution saline contenant du phénol à 0.4 % ou de la solution saline contenant de l'alcool benzylique à 0.9 % peut être, par technique stérile, réfrigérée (2 à 8 °C) et conservée pour une durée maximale de 2 semaines.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Afin de surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets sérieux et inattendus des médicaments. Si vous soupçonnez avoir une réaction sérieuse ou inattendue à ce produit, vous pouvez aviser Santé Canada par les moyens suivants:

Télécopieur sans frais: 1-866-678-6789

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

Par courrier:

National AR Centre Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)

Tunney's Pasture, AL 0701C

Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE: Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec le promoteur, Methapharm Inc., au: 647-202-4536

Ce dépliant a été préparé par PANDA Pharmaceuticals, 35, Nixon Road, Caledon (Ontario). L7E 1K1

Dernière révision: 14 septembre 2017