

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

**PrPROVOCHOLINE®**

Poudre de chlorure de méthacholine USP

100 mg, 160 mg, 320 mg, 1 280 mg et 1 600 mg

**PrSOLUTION DE PROVOCHOLINE® POUR INHALATION (STÉRILE)**

Solution de chlorure de méthacholine pour inhalation

0 mg/mL, 0,0625 mg/mL, 0,25 mg/mL, 1 mg/mL, 4 mg/mL et 16 mg/mL

Cholinergique/agent de diagnostic (hyperréactivité bronchique)

Methapharm Inc.  
81 Sinclair Boulevard  
Brantford (Ontario)  
N3S 7X6

Date d'autorisation initiale :  
<fév 25, 1999>

Date de révision :  
< oct. 28, 2022 >

N° de contrôle de la présentation : 249113

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	[11/2021]
2 Contre-indications	[11/2021]
3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	[11/2021]
4 Posologie et administration	[11/2021]
7 Mises en garde et précautions	[11/2021]

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou les sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration .....	10
<b>5 Surdosage.....</b>	<b>16</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>17</b>
<b>7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>18</b>
7.1 Populations particulières .....	19
7.1.1 Femmes enceintes .....	19
7.1.2 Allaitement .....	20
7.1.3 Enfants .....	20
7.1.4 Personnes âgées.....	20
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>20</b>
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>20</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.4 Interactions médicament-médicament .....	21

9.5	Interactions médicament-aliment .....	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	21
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	21
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
10.1	Mode d'action .....	21
10.2	Pharmacodynamique .....	22
10.3	Pharmacocinétique .....	22
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>22</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>23</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>23</b>
14.1	Essais cliniques par indication.....	23
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>25</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>26</b>

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

### 1 INDICATIONS

Provocholine® (chlorure de méthacholine) est indiqué pour le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique (en utilisant un test de provocation à la méthacholine) chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de cinq ans ou plus qui ne présentent pas d'asthme décelable sur le plan clinique.

Provocholine ne doit être administré que par inhalation. Provocholine est un bronchoconstricteur qui doit être utilisé à des fins diagnostiques seulement. Il ne doit pas être utilisé comme agent thérapeutique.

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

#### 1.1 Enfants

**Enfants (âgés de moins de 5 ans) :** Selon les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Provocholine lors du test de provocation à la méthacholine chez les patients pédiatriques de moins de cinq ans n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour les patients de 65 ans ou plus; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Provocholine (chlorure de méthacholine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à d'autres agents parasymphomimétiques, ou à tout ingrédient de sa préparation (y compris tout ingrédient non médicinal), ou encore à un composant de son contenant. Pour la liste complète, voir [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE \[6\]](#).
- Un second test de provocation le même jour est contre-indiqué.
- Les  $\beta$ -agonistes, les anticholinergiques et la théophylline peuvent être contre-indiqués (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES \[9\]](#)).
- Provocholine est contre-indiqué chez les patients pédiatriques et adultes ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de départ à < 70 % de la valeur prévue ou chez les adultes ayant un VEMS < 1,5 L.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

##### MISE EN GARDE : BRONCHOCONSTRICTION GRAVE

- L'administration de Provocholine peut entraîner une bronchoconstriction (y compris la dose la plus faible). Provocholine est contre-indiqué chez les patients pédiatriques et adultes ayant un VEMS de départ à < 70 % de la valeur prévue ou chez les adultes ayant un VEMS < 1,5 L. En raison du risque de bronchoconstriction grave, l'utilisation de Provocholine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent un asthme ou une respiration sifflante cliniquement décelables (voir [Mises en garde et précautions \[7\]](#)).
- Les médicaments et l'équipement d'urgence doivent être immédiatement disponibles pour traiter la détresse respiratoire aiguë. En cas de bronchoconstriction grave, on doit traiter immédiatement en administrant un bronchodilatateur ( $\beta$ -agoniste) à action rapide par inhalation (voir [Mises en garde et précautions \[7\]](#)).
- Si la spirométrie de départ est imprécise ou n'est pas effectuée, le VEMS initial peut être sous-estimé. Dans ce cas, la diminution du VEMS risque de passer inaperçue après l'administration de doses croissantes de Provocholine, ce qui pourrait entraîner l'administration de doses trop élevées et augmenter le risque de bronchoconstriction excessive (voir [Mises en garde et précautions \[7\]](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- L'utilisation de Provocholine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent un asthme ou une respiration sifflante cliniquement décelables. On peut envisager l'utilisation de Provocholine uniquement chez les patients prenant des médicaments pour l'asthme chronique si on doute de l'exactitude du diagnostic de l'asthme. Chez ces patients, on peut administrer Provocholine uniquement si la spirométrie est normale après l'abandon supervisé des médicaments pour l'asthme.
- Provocholine doit être administré lors d'un test de provocation à la méthacholine effectué dans un laboratoire ou une clinique de fonction pulmonaire par un personnel dûment formé pour en assurer l'innocuité et la précision. Le test doit être exécuté uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié et connaissant bien tous les aspects techniques du test de provocation à la méthacholine et de la prise en charge de la détresse respiratoire.
- Avant le début du test de provocation à la méthacholine, une spirométrie de départ doit être effectuée. Pour qu'un patient puisse subir le test, il doit présenter un VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) de départ supérieur ou égal à 70 % de la valeur prévue (chez les adultes et les enfants) et supérieur ou égal à 1,5 L (chez les adultes).

Au début du test de provocation à la méthacholine et avant la nébulisation de Provocholine, le VEMS doit être mesuré après l'exposition au diluant nébulisé pour obtenir le VEMS post-diluant à l'aide des solutions suivantes :

- Chlorure de sodium à 0,9 % (solution saline) ou chlorure de sodium à 0,9 % contenant du phénol à 0,4 % (solution saline à 0,9 % contenant du phénol à 0,4 %) ou chlorure de sodium à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9 % (solution saline à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %) lors de l'utilisation de la poudre de Provocholine. Employer le même diluant que celui utilisé pour reconstituer la poudre de Provocholine.
- Solution de 0 mg/mL pour utilisation de la solution de Provocholine pour inhalation.

Le test de provocation à la méthacholine est considéré comme positif s'il y a une diminution du VEMS de 20 % ou plus par rapport au VEMS post-diluant. Le test doit être arrêté à ce moment. La valeur de la diminution doit être calculée et consignée avant le début du test avec Provocholine.

- Pour le test de provocation à la méthacholine, utiliser la poudre Provocholine pour préparer les concentrations/doses de chlorure de méthacholine ou utiliser la solution de Provocholine pour inhalation (voir [Dose recommandée et modification posologique \[4.2\]](#)).
- On effectue le test de provocation à la méthacholine en administrant à un sujet des concentrations croissantes de Provocholine en série (Dose recommandée et modification posologique [4.2]). Administrer des concentrations/doses de Provocholine par inhalation orale en utilisant la méthode par dosimètre pour 5 respirations ou la méthode à volume courant pendant 2 minutes ([Administration \[4.4\]](#)).
- Un  $\beta$ -agoniste doit être administré par inhalation après le test de provocation à la méthacholine avec Provocholine pour accélérer le retour du VEMS aux valeurs de départ et pour soulager l'inconfort du sujet, le cas échéant. La plupart des patients retrouvent leur fonction pulmonaire normale dans les dix à vingt minutes qui suivent l'administration d'un  $\beta$ -agoniste.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Pour le test de provocation à la méthacholine utilisant la poudre de Provocholine (chlorure de méthacholine USP), les adultes et les enfants (de cinq ans ou plus) sont exposés à des concentrations croissantes de solutions de chlorure de méthacholine nébulisées dont la dose est doublée ou quadruplée. La poudre de Provocholine doit être reconstituée et diluée avant l'utilisation. Voir la section 4.3.1 Préparation de solutions avec la poudre de Provocholine.

Pour le test de provocation à la méthacholine utilisant la solution de Provocholine pour inhalation, les adultes et les enfants (de cinq ans ou plus) sont exposés à des concentrations croissantes de solutions de chlorure de méthacholine nébulisées (dose quadruplée). La solution de 0 mg/mL est utilisée pour obtenir la spirométrie de départ (VEMS).

**Dose quadruplée :**

0,0625; 0,25; 1; 4 et 16 mg / mL.

**Dose doublée :**

0,03125; 0,0625; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 et 16 mg / mL.

### 4.3 Reconstitution

#### 4.3.1 Préparation de solutions avec la poudre de Provocholine

La poudre de Provocholine (chlorure de méthacholine USP) doit être reconstituée et diluée avant l'utilisation. Consulter les instructions particulières ci-dessous concernant la reconstitution et la dilution d'un flacon de poudre de Provocholine de 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1 280 mg ou 1 600 mg. Toutes les dilutions utilisant la poudre de Provocholine doivent être préparées avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (solution saline) ou 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 %).

Utiliser des flacons de verre de type I USP stériles pour préparer les dilutions. 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. **(Remarque : Lorsqu'on prépare des dilutions, on doit s'assurer d'employer le même type de diluant pour toutes les concentrations).**

**Lorsqu'on prépare des dilutions de poudre de Provocholine, un filtre stérile conçu pour retenir les bactéries (porosité de 0,22 mcm) doit être utilisé pour transférer une quantité de solution de chaque flacon (au moins 2 mL) dans un nébuliseur.**

#### Reconstitution et dilution de solutions de Provocholine à l'aide d'un flacon de 100 mg de poudre de Provocholine

Consulter le tableau 1 pour la préparation des solutions pour les doses doublées utilisant le flacon de 100 mg de poudre de Provocholine.

Tableau 1 : Préparation de dilutions en série de doses doublées à l'aide d'un seul flacon de 100 mg de poudre de Provocholine (chlorure de méthacholine USP) (pour les flacons de 20 mL et de 50 mL).

UTILISER	AJOUTER 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 %	DILUTION OBTENUE
100 mg de Provocholine®	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	0,03125 mg/mL (J)

Consulter le tableau 2 pour la préparation des solutions pour les doses quadruplées utilisant le flacon de 100 mg de poudre de Provocholine.

Tableau 2 : Préparation de dilutions en série de doses quadruplées à l'aide d'un seul flacon de 100 mg de poudre de Provocholine (chlorure de méthacholine USP) (pour les flacons de 20 mL et de 50 mL).

UTILISER	AJOUTER 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 %	DILUTION OBTENUE
100 mg de Provocholine	6,25 mL	16 mg/mL (A)
3 mL de dilution A	9 mL	4 mg/mL (B)
3 mL de dilution B	9 mL	1 mg/mL (C)
3 mL de dilution C	9 mL	0,25 mg/mL (D)
3 mL de dilution D	9 mL	0,0625 mg/mL (E)



**Reconstitution et dilution de solutions de Provocholine à l'aide des flacons de 160 mg ou de 320 mg de poudre de Provocholine**

Consulter les tableaux 3 et 4, respectivement, pour la reconstitution de flacons de poudre de Provocholine de 160 mg et de 320 mg pour obtenir une concentration de solution de Provocholine de 16 mg/mL. Cette solution de 16 mg/mL peut être utilisée pour préparer des dilutions afin d'obtenir des doses doublées ou quadruplées comme indiqué aux tableaux 1 et 2, respectivement.

Tableau 3 : Reconstitution d'un seul flacon de 160 mg de poudre de Provocholine (chlorure de méthacholine USP)

UTILISER	AJOUTER 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 %	DILUTION OBTENUE
160 mg de Provocholine	10 mL	16 mg/mL

Tableau 4 : Reconstitution d'un seul flacon de 320 mg de poudre de Provocholine (chlorure de méthacholine USP)

UTILISER	AJOUTER 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 %	DILUTION OBTENUE
320 mg de Provocholine	20 mL	16 mg/mL

**Reconstitution et dilution de solutions de Provocholine à l'aide de flacons de 1 280 mg ou de 1 600 mg de poudre de Provocholine**

Consulter les tableaux 5 et 6, respectivement, pour la reconstitution et la dilution de flacons de poudre de Provocholine de 1 280 mg et de 1 600 mg pour obtenir une concentration de solution de Provocholine de 16 mg/mL. Pour obtenir des solutions de doses doublées ou quadruplées avec les dilutions restantes de solution de 16 mg/mL, effectuer la préparation en suivant les tableaux 1 et 2, respectivement.

**REMARQUE :** Les dilutions initiales des flacons de 1 280 mg et de 1 600 mg utilisées pour obtenir des solutions de 128 mg/mL (1 280 mg) et de 32 mg/mL (1 600 mg) ne doivent EN AUCUN CAS être administrées au patient pendant le test de provocation à la méthacholine avec Provocholine. Elles ne doivent être utilisées que dans la préparation des dilutions de 16 mg/mL.

Tableau 5 : Reconstitution d'un seul flacon de 1 280 mg de poudre de Provocholine (chlorure de méthacholine USP)

UTILISER	AJOUTER 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 %	DILUTION OBTENUE
1 280 mg de Provocholine	10 mL	128 mg/mL (X)
3 mL de dilution X	7 mL	16 mg/mL

Tableau 6 : Préparation de dilutions en série de doses doublées à l'aide d'un seul flacon de 1 600 mg de poudre de Provocholine (chlorure de méthacholine USP).

UTILISER	AJOUTER 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 %	DILUTION OBTENUE
1 600 mg de Provocholine	50 mL	32 mg/mL (Y)
3 mL de dilution Y	3 mL	16 mg/mL

#### 4.3.2 Utilisation de la solution de Provocholine pour inhalation

La solution de Provocholine pour inhalation fournit des concentrations de chlorure de méthacholine de 0,0625; 0,25; 1; 4 et 16 mg/mL pour les doses quadruplées. Ces solutions ne nécessitent aucune dilution avant utilisation.

#### 4.4 Administration

Deux modes d'administration du test de provocation à la méthacholine avec Provocholine 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, un aérosol de Provocholine. En revanche, la méthode par dosimètre requiert que les patients prennent cinq respirations profondes de l'aérosol de Provocholine généré par un dosimètre approprié. Il faut toujours suivre les instructions du fabricant lorsque l'on utilise ces dispositifs. Le test est interrompu si le VEMS chute de 20 % ou plus comparativement au VEMS post-diluant. La concentration et le pourcentage de baisse du VEMS sont ensuite utilisés pour calculer la concentration apte à provoquer une baisse du VEMS de 20 % (PC<sub>20</sub>).

#### 4.4.1 Méthode à volume courant pour deux (2) minutes

La méthode suivante est basée sur l'utilisation du nébuliseur English-Wright. On doit s'assurer que le débit et la taille des particules générés par le nébuliseur utilisé sont adaptés à l'usage prévu.

Avant l'administration des doses de Provocholine, déterminer le VEMS post-diluant nécessaire pour le test de provocation à la méthacholine comme suit :

- Lors de l'utilisation de solutions de Provocholine préparées à partir de poudre de Provocholine, administrer le même diluant utilisé pour reconstituer la poudre de Provocholine.
- Lors de l'utilisation de la solution de Provocholine pour inhalation, administrer la solution de 0 mg/mL.

##### Administration du diluant pour obtenir la valeur du VEMS post-diluant :

###### 1. Lors de l'utilisation de la poudre de Provocholine :

À l'aide d'une seringue de 3 mL et d'une aiguille, prendre 2 à 3 mL du diluant (solution saline à 0,9 % ou solution saline à 0,9 % contenant du phénol à 0,4 % ou solution saline à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %). Le placer dans le nébuliseur en utilisant un filtre stérile conçu pour retenir les bactéries (porosité de 0,22 µm).

###### Lors de l'utilisation de la solution de Provocholine pour inhalation :

Distribuer le contenu d'un flacon contenant la solution de 0 mg/mL dans le nébuliseur.

2. Demander au patient de se détendre et de respirer l'aérosol doucement (méthode à volume courant) pendant 2 minutes.
3. Placer l'embout buccal dans la bouche (à l'aide d'un pince-nez) ou un masque facial sur le nez et la bouche du patient (sans serrer). Le patient doit tenir le nébuliseur de façon à éviter de chauffer la solution. Le nébuliseur doit rester en position verticale.
4. Démarrer le nébuliseur en ajustant le débitmètre pour que le nébuliseur fonctionne au débit calibré (0,13 mL/min pour le nébuliseur English-Wright). Démarrer le chronomètre immédiatement.
5. Après exactement deux minutes, éteindre le débitmètre, enlever l'embout buccal de la bouche (ou le masque facial) et jeter la solution restante.
6. Effectuer une spirométrie et mesurer le VEMS 30 et 90 secondes après la fin de l'inhalation pour obtenir le VEMS post-diluant. Les valeurs peuvent être laissées aux conditions ATPS du spiromètre (à la température ambiante, à la pression atmosphérique ambiante et dans une atmosphère saturée en vapeur d'eau). Si la qualité du résultat du VEMS n'est pas acceptable, répéter l'examen. Si le VEMS post-diluant baisse de  $\geq 20\%$  comparativement au VEMS de départ, ne pas administrer plus d'aérosols de Provocholine et passer à l'étape 9. Si le VEMS post-diluant baisse de  $< 20\%$  comparativement au VEMS de départ, passer à l'étape 7.

## Administration de Provocholine dans un test de provocation à la méthacholine

### 7. Lors de l'utilisation de la poudre de Provocholine :

À l'aide d'une seringue de 3 mL et d'une aiguille, prélever la concentration appropriée de Provocholine en commençant par la dose la plus faible et la placer dans le nébuliseur en utilisant un filtre stérile conçu pour retenir les bactéries (porosité de 0,22 µm). Voir le tableau 1 sur la préparation de la solution de Provocholine pour la méthode de la dose doublée et le tableau 2 pour la méthode de la dose quadruplée.

### Lors de l'utilisation de la solution de Provocholine pour inhalation :

Transférer le contenu d'un flacon contenant la concentration appropriée de Provocholine dans le nébuliseur, en commençant par la dose la plus faible. Les concentrations de solution de Provocholine fournies dans la boîte, soit 0,0625; 0,25; 1; 4 et 16 mg/mL, ne nécessitent aucune dilution avant utilisation.

8. Répéter les étapes 2 à 6 pour chaque dose de Provocholine en vidant le nébuliseur entre chaque dose. Pour maintenir l'effet cumulatif des doses de Provocholine, le délai entre le début de l'administration de deux concentrations subséquentes ne doit pas dépasser 5 minutes. Il faut cependant cesser l'administration de la dose si le VEMS a baissé de  $\geq 20\%$  comparativement au VEMS post-diluant ou suivant l'administration de la concentration de Provocholine la plus forte (16 mg/mL) (selon la première de ces éventualités). Pour ce qui est de la bronchoconstriction grave, voir [Mises en garde et précautions \[7\]](#). Ne pas administrer de dose additionnelle de Provocholine.
9. Après la fin du test, administrer au patient un  $\beta$ -agoniste par inhalation pour accélérer le retour du VEMS à 90 % de la valeur de départ et pour soulager l'inconfort du patient, le cas échéant. La majorité des patients retrouvent leur fonction pulmonaire normale dans les cinq minutes qui suivent l'administration d'un  $\beta$ -agoniste; sans  $\beta$ -agoniste, la majorité des patients retrouvent leur fonction pulmonaire normale dans les 30 à 45 minutes). Attendre 10 minutes et mesurer le VEMS et la capacité vitale. 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.
10. Après le test, bien nettoyer les nébuliseurs réutilisables conformément aux recommandations du fabricant et éliminer les nébuliseurs jetables de manière appropriée.

#### 4.4.2 Méthode par dosimètre pour cinq (5) respirations

La méthode suivante est basée sur l'utilisation d'un dosimètre à cinq respirations.

Avant l'administration des doses de Provocholine, déterminer le VEMS post-diluant nécessaire pour le test de provocation à la méthacholine comme suit :

- Lors de l'utilisation de solutions de Provocholine préparées à partir de poudre de Provocholine, administrer le même diluant utilisé pour reconstituer la poudre de Provocholine.
- Lors de l'utilisation de la solution de Provocholine pour inhalation, administrer la solution de 0 mg/mL.

#### Administration du diluant ou de la solution de 0 mg/mL pour obtenir la valeur du VEMS post-diluant

##### 1. Lors de l'utilisation de la poudre de Provocholine :

À l'aide d'une seringue de 3 mL et d'une aiguille, prendre 2 à 3 mL du diluant (solution saline à 0,9 % ou solution saline à 0,9 % contenant du phénol à 0,4 % ou solution saline à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %). Le placer dans le nébuliseur en utilisant un filtre stérile conçu pour retenir les bactéries (porosité de 0,22 µm).

##### Lors de l'utilisation de la solution de Provocholine pour inhalation :

Transférer le contenu d'un flacon contenant la solution de 0 mg/mL dans le nébuliseur.

2. Demander au patient de mettre l'embout buccal dans sa bouche et de tenir le nébuliseur en position verticale. Le patient devrait porter un pince-nez lors de l'inhalation.
3. À la fin de l'expiration, pendant la méthode à volume courant (capacité résiduelle fonctionnelle), demander au patient d'inhaler lentement et profondément par l'embout buccal. Déclencher le dosimètre peu après le début de l'inhalation orale. Encourager le patient à continuer d'inhaler doucement (environ 5 secondes pour une inhalation) et à retenir son souffle selon sa capacité pulmonaire totale (CPT) pendant 5 secondes supplémentaires.
4. Répéter l'étape 3 pour un total de cinq inspirations à la capacité maximum. Les cinq inhalations ne doivent pas prendre plus de 2 minutes.
5. Effectuer une spirométrie et mesurer le VEMS 30 et 90 secondes après la cinquième inhalation dans le nébuliseur pour obtenir le VEMS post-diluant. Les valeurs peuvent être laissées aux conditions ATPS du spiromètre (à la température ambiante, à la pression atmosphérique ambiante et dans une atmosphère saturée en vapeur d'eau). Si la qualité du résultat du VEMS n'est pas acceptable, répéter l'examen. Si le VEMS post-diluant baisse de  $\geq 20\%$  comparativement au VEMS de départ, ne pas administrer plus d'aérosols de Provocholine et passer à l'étape 8. Si le VEMS post-diluant baisse de  $< 20\%$  comparativement au VEMS de départ, passer à l'étape 6.

## Administration de Provocholine dans un test de provocation à la méthacholine

### 6. Lors de l'utilisation de la poudre de Provocholine :

À l'aide d'une seringue de 3 mL et d'une aiguille, prélever la concentration appropriée de Provocholine en commençant par la dose la plus faible et la placer dans le nébuliseur en utilisant un filtre stérile conçu pour retenir les bactéries (porosité de 0,22 µm). Voir le tableau 1 sur la préparation de la solution de Provocholine pour la méthode de la dose doublée et le tableau 2 pour la méthode de la dose quadruplée.

### Lors de l'utilisation de la solution de Provocholine pour inhalation :

Transférer le contenu d'un flacon contenant la concentration appropriée de Provocholine dans le nébuliseur, en commençant par la dose la plus faible. Les concentrations de solution de Provocholine fournies dans la boîte, soit 0,0625; 0,25; 1; 4 et 16 mg/mL, ne nécessitent aucune dilution avant utilisation.

7. Répéter les étapes 2 à 5 pour chaque concentration de Provocholine en vidant le nébuliseur entre chaque concentration. Pour s'assurer que l'effet cumulatif de Provocholine soit relativement constant, l'intervalle entre le début de l'administration des deux concentrations suivantes ne doit pas excéder 5 minutes.
8. Cesser l'administration de la dose si le VEMS a baissé de  $\geq 20\%$  comparativement au VEMS post-diluant ou suivant l'administration de la concentration de Provocholine la plus forte (16 mg/mL) (selon la première de ces éventualités). Pour ce qui est de la bronchoconstriction grave, voir [Mises en garde et précautions \[7\]](#). Ne pas administrer de concentration additionnelle de Provocholine.
9. Après la fin du test, administrer au patient un  $\beta$ -agoniste par inhalation pour accélérer le retour du VEMS à 90 % de la valeur de départ et pour soulager l'inconfort du patient, le cas échéant. La majorité des patients retrouvent leur fonction pulmonaire normale dans les cinq minutes qui suivent l'administration d'un  $\beta$ -agoniste; sans  $\beta$ -agoniste, la majorité des patients retrouvent leur fonction pulmonaire normale dans les 30 à 45 minutes). Attendre 10 minutes et mesurer le VEMS et la capacité vitale. 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.
10. Après le test, bien nettoyer les nébuliseurs réutilisables conformément aux recommandations du fabricant.

## Calcul et interprétation des résultats :

La concentration provocatrice (PC<sub>20</sub>) ou la dose provocatrice (PD<sub>20</sub>) causant une chute de 20 % du VEMS peut être calculée comme décrit ci-dessous :

### 1. Calcul de la PC<sub>20</sub>

Avec la méthode à volume courant ou la méthode par dosimètre, la réponse des voies respiratoires peut être exprimée comme la concentration de Provocholine provoquant une chute du VEMS de ≥ 20 % (PC<sub>20</sub>). Le pourcentage de chute du VEMS peut être calculé en utilisant le VEMS post-diluant, comme indiqué ci-dessous :

$$\% \text{ de chute du VEMS} = \frac{\text{VEMS post-diluant} - \text{le plus bas VEMS post-Provocholine}}{\text{VEMS post-diluant}} \times 100$$

Le pourcentage de chute du VEMS est alors tracé en fonction de la concentration progressive de Provocholine (échelle logarithmique). La PC<sub>20</sub> est obtenue par interpolation linéaire entre les deux derniers points, comme l'illustre la figure 1.

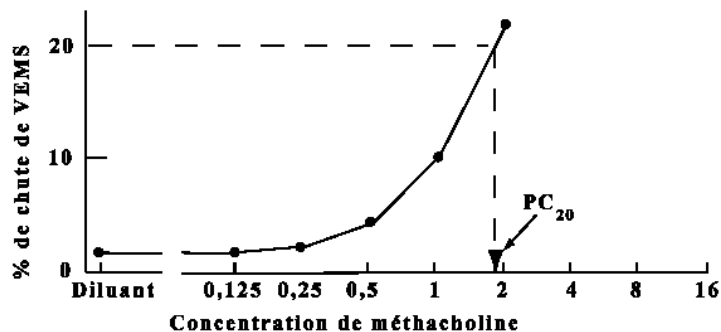


Figure 1 : Calcul de la PC<sub>20</sub>

Autrement, la PC<sub>20</sub> 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 :

C<sub>1</sub> = avant-dernière concentration (chute du VEMS < 20 %)

C<sub>2</sub> = dernière concentration (chute du VEMS > 20 %)

R<sub>1</sub> = % chute du VEMS après C<sub>1</sub>

R<sub>2</sub> = % chute du VEMS après C<sub>2</sub>

## **2. Calcul de la PD<sub>20</sub>**

La PD<sub>20</sub> peut être calculée comme suit :

$$PD_{20} = \text{antilogarithme} \left[ \logarithme D_1 + \frac{(\logarithme D_2 - \logarithme D_1) (20 - R_1)}{(R_2 - R_1)} \right]$$

Où :

D<sub>1</sub> = avant-dernière dose (chute du VEMS < 20 %)

D<sub>2</sub> = dernière dose (chute du VEMS > 20 %)

R<sub>1</sub> = % chute du VEMS après D<sub>1</sub>

R<sub>2</sub> = % chute du VEMS après D<sub>2</sub>

On s'attend à ce que la substitution pour un nébuliseur ayant des caractéristiques différentes (en ce qui concerne le débit et la distribution granulométrique) entraîne une modification de la dose de Provocholine administrée pour une même concentration de solution. Par conséquent, dans les cas de substitution du nébuliseur et pour améliorer la standardisation des tests, il sera important de consigner le rapport quantité d'aérosol/réponse des voies respiratoires à Provocholine sous le format dose/PD<sub>20</sub> et non celui de concentration/PC<sub>20</sub>. Connaître les renseignements suivants permettra de calculer la dose administrée par le dispositif : débit du dispositif par minute, distribution granulométrique, temps du volume courant, rapport temps d'inspiration/temps total de la respiration.

## **3. Interprétation des résultats**

Le test de provocation à la méthacholine négatif (normal) se définit comme une chute du VEMS < 20 % après l'administration de toutes les doses (augmentation par palier de doses doublées ou quadruplées) jusqu'à la dose de 16 mg/mL.

Si le patient cesse de prendre ses médicaments pour l'asthme avant le test de provocation à la méthacholine, tenir compte de la possibilité d'un effet rebond prenant la forme d'hyperréactivité bronchique dans l'interprétation des résultats. Le test de provocation à la méthacholine peut s'avérer faussement positif après une infection grippale ou une infection des voies respiratoires supérieures, des vaccinations, chez les patients très jeunes ou très vieux, chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire chronique (p. ex. fibrose kystique, sarcoïdose, tuberculose, maladie pulmonaire obstructive chronique), chez les patients qui souffrent de rhinite allergique sans symptôme d'asthme, chez les fumeurs ou chez les patients ayant été exposés à des polluants atmosphériques.

## **5 SURDOSAGE**

Provocholine (chlorure de méthacholine) ne doit être administré que par inhalation.

Lorsqu'administré par voie orale ou par injection, un surdosage de Provocholine 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 intramusculaire (i.m.) ou intraveineuse (i.v.).



## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 9 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	Poudre 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1 280 mg et 1 600 mg	Aucun excipient.
Inhalation	Solution 0,0625 mg/mL, 0,25 mg/mL, 1 mg/mL, 4 mg/mL, 16 mg/mL  La solution de 0 mg/mL ne contient aucun chlorure de méthacholine	trihydrate d'acétate de sodium, chlorure de sodium, acide acétique glacial comme agent d'équilibration du pH

### Poudre de Provocholine

- 100 mg – en flacons de verre ambré de 20 mL en boîte de 6
- 100 mg – en flacons de verre ambré de 50 mL
- 160 mg – en flacons de verre ambré de 20 mL
- 320 mg – en flacons de verre ambré de 20 mL
- 1 280 mg – en flacons de verre ambré de 20 mL en boîte de 6
- 1 600 mg – en flacons de verre ambré de 50 mL

### Solution de Provocholine pour inhalation (stérile) :

Chaque boîte compte six flacons de plastique à bouchon dévissable, contenant 3 mL des concentrations de méthacholine suivantes :

Concentration	Contenu total par flacon
0 mg/mL	0 mg/3 mL
0,0625 mg/mL	0,1875 mg/3 mL
0,25 mg/mL	0,75 mg/3 mL
1 mg/mL	3 mg/3 mL
4 mg/mL	12 mg/3 mL
16 mg/mL	48 mg/3 mL

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [l'encadré Mises en garde et précautions importantes](#) au début de la partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé

### Généralités

Provocholine (chlorure de méthacholine) ne doit être administré que par inhalation. Provocholine (chlorure de méthacholine) est un bronchoconstricteur qui doit être utilisé à des fins diagnostiques seulement. Il ne doit pas être utilisé comme agent thérapeutique.

L'administration de Provocholine 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 affection qui pourrait être perturbée par un agent cholinergique ne devrait être effectuée que si le médecin estime que les avantages pour le patient l'emportent sur les risques.

Il est essentiel que la spirométrie de départ soit exacte. Si la 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 de Provocholine risque de passer inaperçue, ce qui entraînerait une dose trop élevée et une bronchoconstriction excessive.

Le test de provocation à la méthacholine avec Provocholine 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, y compris toutes les contre-indications, les mises en gardes et précautions et la prise en charge de la détresse respiratoire. Un médecin responsable des tests doit être présent dans l'établissement lorsque les tests sont effectués et disponible pour être contacté rapidement si nécessaire. Si le médecin effectue le test, une autre personne doit être disponible dans l'établissement 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.

### Carcinogénèse et mutagenèse

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.

### Cardiovasculaire

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

### Endocrinien/métabolisme

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

## **Gastro-intestinal**

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

## **Génito-urinaire**

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

## **Neurologique**

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

## **Respiratoire**

L'administration de Provocholine peut entraîner une bronchoconstriction grave si l'on ne suit pas à la lettre les directives d'administration. Provocholine est contre-indiqué chez les patients pédiatriques et adultes ayant un VEMS de départ à < 70 % de la valeur prévue ou chez les adultes ayant un VEMS < 1,5 L. En raison du risque de bronchoconstriction grave, l'utilisation de Provocholine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent un asthme ou une respiration sifflante cliniquement décelables.

Les patients qui présentent une hyperréactivité grave des voies respiratoires peuvent manifester une bronchoconstriction aux doses les plus faibles de Provocholine, ou avec le diluant (ou le placebo, le cas échéant) seul. Les médicaments et l'équipement d'urgence doivent être immédiatement disponibles pour traiter la détresse respiratoire aiguë. En cas de bronchoconstriction grave, il faut la traiter immédiatement en administrant un bronchodilatateur ( $\beta$ -agoniste) à action rapide par inhalation.

Si la spirométrie de départ est imprécise ou n'est pas effectuée, le VEMS initial peut être sous-estimé. Dans ce cas, la diminution du VEMS risque de passer inaperçue après l'administration de doses croissantes de Provocholine, ce qui pourrait entraîner l'administration de doses trop élevées et augmenter le risque de bronchoconstriction excessive.

## **Fertilité**

Aucune étude sur le chlorure de méthacholine n'a permis à ce jour d'évaluer ses effets sur la fertilité.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

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 la capacité de reproduction. Provocholine® ne doit être administré à une femme enceinte que si les avantages l'emportent clairement sur les risques.

### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si Provocholine est excrété dans le lait maternel lorsqu'il a été inhalé. Le test de provocation à la méthacholine avec Provocholine ne doit être administré à des mères qui allaitent que si les avantages l'emportent clairement sur les risques.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité des tests de provocation à la méthacholine avec Provocholine n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

### **7.1.4 Personnes âgées**

L'innocuité et l'efficacité des tests de provocation à la méthacholine avec Provocholine n'ont pas été établies chez la population gériatrique ( $\geq 65$  ans).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

Les réactions indésirables suivantes associées à l'utilisation de Provocholine ont été signalées lors d'études cliniques ou après la mise sur le marché. Puisque certaines des réactions suivantes ont été signalées de manière volontaire de la part d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir la relation de causalité avec l'exposition à Provocholine.

Symptômes de bronchospasme, comme un serrement à la poitrine, de la toux ou une respiration sifflante.

Les effets indésirables associés à l'inhalation de chlorure de méthacholine lors du test de provocation au chlorure de méthacholine sont rares. Elles comprennent notamment la céphalée, l'irritation de la gorge, les étourdissements et les démangeaisons.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Provocholine est un bronchoconstricteur parasymphomimétique (cholinergique) à administrer en solution seulement, par inhalation. Le chlorure de méthacholine est l'homologue  $\beta$ -méthylé de l'acétylcholine, il est hydrolysé plus lentement par l'acétylcholine stérase et est presque totalement résistant à l'inactivation par la pseudocholinestérase ou la cholinestérase non spécifique.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

### Bêtabloquants

L'utilisation de bêtabloquants peut nuire au traitement de la bronchoconstriction causée par Provocholine.

### β-agonistes, anticholinergiques et théophylline

Les β-agonistes, les anticholinergiques et la théophylline empêchent la réponse des voies respiratoires à Provocholine; pour cette raison, ils ne devraient pas être pris avant l'utilisation de Provocholine pendant les durées suivantes :

- β-agoniste à action brève (p. ex. salbutamol) : 6 heures
- β-agoniste à action prolongée (p. ex. salmétérol) : 36 heures
- Anticholinergiques à action brève (p. ex. ipratropium) : 12 heures
- Anticholinergiques à action prolongée (p. ex. tiotropium) : ≥ 168 heures
- Théophylline administrée par voie orale : 12 à 48 heures

### Corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation et cromoglycate par inhalation

L'utilisation régulière de corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation et de cromoglycate par inhalation peut grandement diminuer la réponse bronchique à Provocholine. Ces médicaments peuvent quand même continuer d'être pris lors de l'utilisation de Provocholine.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions de avec des tests de laboratoire n'ont pas été établies.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Provocholine (chlorure de méthacholine) 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 parasymphomique (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.

## 10.2 Pharmacodynamique

Après l'inhalation par voie orale de Provocholine, les patients atteints d'asthme sont plus sensibles à la bronchoconstriction causée par Provocholine que les sujets en bonne santé. Cette différence sur le plan de la réponse est le fondement pharmacologique du test de provocation à la méthacholine par inhalation de Provocholine.

Certains médicaments peuvent influencer la réaction pharmacodynamique à Provocholine® (voir [Interactions médicament-médicament \[9.4\]](#)).

## 10.3 Pharmacocinétique

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques ou métaboliques sur le chlorure de méthacholine.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Température :

- Entreposer les flacons intacts de poudre de Provocholine à température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Entreposer la solution de Provocholine pour inhalation entre 15 et 25 °C. Conserver à l'abri de la lumière. Utiliser dès l'ouverture du flacon.

Solutions reconstituées :

- La poudre de Provocholine reconstituée avec une solution saline à 0,9 % ou une solution saline à 0,9 % contenant du phénol à 0,4 % ou une solution saline à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9 % dans des conditions aseptiques peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant un maximum de deux semaines.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Provocholine est un puissant bronchoconstricteur. Ne pas inhaler cette poudre. Ne pas manipuler cette substance si l'on souffre d'asthme ou de rhume des foins. 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 Provocholine en aérosol dans l'air de la pièce.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

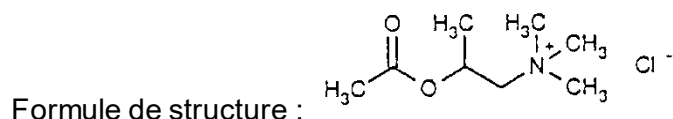
### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorure de méthacholine USP

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> et 195,69



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

#### Caractéristiques du produit

La poudre de Provocholine® en flacons de 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1 280 mg et 1 600 mg de chlorure de méthacholine doit être reconstituée et diluée avec une solution saline à 0,9 % ou une solution saline à 0,9 % contenant du phénol à 0,4 % ou une solution saline à 0,9 % contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %. Les solutions doivent être administrées par inhalation à l'aide d'un nébuliseur.

La solution de Provocholine pour inhalation contient des solutions de chlorure de méthacholine en concentrations de 0,0625 mg/mL, 0,25 mg/mL, 1 mg/mL, 4 mg/mL et 16 mg/mL (des solutions de 0 mg/mL sans chlorure de méthacholine sont également fournies). Les solutions sont prêtes à être administrées par inhalation à l'aide d'un nébuliseur.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Diagnostic de l'hyperréactivité bronchique

##### Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans le cadre des essais cliniques portant sur le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique

Chez 1 500 patients souffrant d'asthme et 500 patients non asthmatiques (atopiques ou non atopiques), plus de 90 % des asthmatiques ont obtenu une réponse positive moyenne ou élevée au chlorure de méthacholine. Moins de 5 % des personnes souffrant de rhume des foins ou des sujets non asthmatiques et non atopiques ont présenté une réponse positive élevée. Vingt-sept pour cent des patients souffrant de rhume des foins ont obtenu une réponse négative par rapport à 49 % des sujets non asthmatiques. Les patients souffrant de rhume des foins et les sujets non asthmatiques avaient environ la même incidence de réponses positives faibles.

Trente pour cent des patients souffrant de rhume des foins ont obtenu une réponse positive moyenne en comparaison avec 18 % des sujets non asthmatiques ayant des antécédents familiaux d'asthme et 8 % des sujets non asthmatiques n'ayant pas d'antécédents familiaux d'asthme (les témoins). 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 non asthmatiques n'ayant pas d'antécédents familiaux d'asthme.

Chez les patients dont l'asthme était actif, la gravité 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 non asthmatiques. Cependant, chez les anciens asthmatiques, le degré de bronchoconstriction était également lié à la gravité des symptômes d'asthme antérieurs. La sensibilité moyenne des anciens asthmatiques correspondait à environ un dixième de celle des asthmatiques actuels.

### **Études sur la population de patients souffrant d'asthme et de sujets non asthmatiques (atopiques et non atopiques).**

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. Les asthmatiques dont la réponse est plus faible ont généralement une maladie moins grave et plus stable. L'interprétation est plus facile lorsque le résultat est soit substantiellement positif ( $PC_{20} < 0,13 \mu\text{moles}$ ), ou clairement négatif (changements minimes au VEMS avec l'administration de la dose la plus élevée). La valeur seuil entre une réactivité normale et une réactivité accrue est considérée comme étant une  $PC_{20}$  de (selon le protocole à volume courant pour deux minutes avec nébuliseur English-Wright) ou une  $PD_{20}$  de 40,5 à 2 micromoles.

### **Résultats obtenus lors d'études portant sur le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique**

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. En deux mois, la technique de dosimétrie a été utilisée afin de réévaluer 79 de ces patients. Parmi ceux-ci, 30 patients (dont 22 démontraient 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 au repos soulagée par le salbutamol ou par la sensibilité à l'inhalation de chlorure de méthacholine. La méthode du dosimètre était suffisamment reproductible, et la méthode du 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 l'une ou l'autre des méthodes.

L'utilité du test de provocation à la méthacholine avec Provocholine pour confirmer l'asthme soupçonné chez des patients a été établie chez 1 105 sujets de 5 à 80 ans, dont 189 étaient asthmatiques 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 un outil utile pour confirmer la probabilité de l'asthme avant le test.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est exigée pour ce médicament.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

La DL<sub>50</sub> orale aiguë (24 heures) du chlorure de méthacholine et de ses composés associés est de 1 100 mg/kg chez la souris et de 750 mg/kg chez le rat.

Des singes cynomolgus ont été exposés à du chlorure de méthacholine en aérosol à 2 % (20 mg/mL) dans le cadre d'études de toxicité par inhalation aiguë (10 minutes) et subchronique (7 jours). Dans la première étude, les animaux exposés à l'aérosol pendant une durée maximale de 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 suivis d'une augmentation de la résistance pulmonaire et d'une diminution de la compliance pulmonaire. La fonction pulmonaire est revenue à la normale de 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 chez l'humain. 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.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr**PROVOCHOLINE**<sup>®</sup>

Poudre de chlorure de méthacholine

Pr**SOLUTION DE PROVOCHOLINE**<sup>®</sup> POUR INHALATION

Solution de chlorure de méthacholine pour inhalation

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre **Provocholine**. Cette notice n'est qu'un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Provocholine**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- L'administration de Provocholine peut entraîner une constriction grave des voies respiratoires. L'utilisation de Provocholine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent un asthme ou une respiration sifflante.
- Provocholine peut entraîner une « détresse respiratoire aiguë » (de graves problèmes respiratoires). Si cela se produit après que l'on vous ait administré Provocholine, votre professionnel de la santé disposera d'équipement d'urgence et de médicaments pour vous aider..

#### Pour quoi Provocholine<sup>®</sup> est-il utilisé?

Provocholine est utilisé dans le cadre d'une série de tests de respiration pour diagnostiquer un problème appelé « l'hyperréactivité bronchique » (une sensibilité qui entraîne le serrement des voies respiratoires). Ce médicament est utilisé chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans ou plus qui ne souffrent pas d'asthme. Provocholine doit toujours être administré par un professionnel de la santé et par inhalation seulement.

#### Comment Provocholine<sup>®</sup> agit-il?

Provocholine peut entraîner un serrement dans les muscles des voies respiratoires. Lorsqu'une bouffée de Provocholine est inhalée, les personnes souffrant d'asthme sont beaucoup plus susceptibles de réagir que les gens qui n'en souffrent pas ce qui aide le médecin à mesurer votre fonction pulmonaire.

#### Quels sont les ingrédients dans Provocholine<sup>®</sup>?

Ingrédient médicamenteux : chlorure de méthacholine

Ingrédients non médicamenteux : Provocholine ne contient pas d'ingrédients non médicamenteux.

Les ingrédients non médicamenteux (solution de Provocholine pour inhalation) : le chlorure de sodium, le trihydrate d'acétate de sodium et l'acide acétique glacial.

#### Provocholine<sup>®</sup> est offert dans les formes posologiques suivantes :

Poudre (nécessite une reconstitution et une dilution avant usage) : 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1 280 mg et 1 600 mg.

Solution (ne nécessite aucune dilution avant usage) : 0,0625 mg/mL, 0,25 mg/mL, 1 mg/mL, 4 mg/mL et 16 mg/mL (la solution à 0 mg/mL ne contient pas de chlorure de méthacholine).

**Ne prenez pas Provocholine® si :**

- vous êtes allergique au chlorure de méthacholine ou à tout ingrédient dans Provocholine (**voir Quels sont les ingrédients dans Provocholine?**);
- vous êtes allergique à d'autres agents parasymphomimétiques;
- vous avez déjà fait un test de provocation à la méthacholine avec Provocholine aujourd'hui (vous ne devez pas subir ce test plus d'une fois par jour);
- vous prenez des  $\beta$ -agonistes (bêta-agonistes) ou des anticholinergiques;
- vous prenez de la théophylline;
- vos résultats au test de la fonction pulmonaire sont faibles avant de commencer le test avec Provocholine. Dans un tel cas, le professionnel de la santé peut décider de ne pas effectuer le test et de communiquer avec le médecin qui a demandé ce test.

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

- vous souffrez d'épilepsie;
- vous avez des ulcères sur la muqueuse de l'estomac (ulcères gastroduodénaux);
- vous avez une maladie de la thyroïde;
- vous présentez une obstruction des voies urinaires;
- vous souffrez de tout type de maladie du cœur entraînant une faible fréquence cardiaque;
- vous avez un nerf vague irritable (vago-tonie);
- vous êtes enceinte, vous croyez être enceinte ou vous planifiez le devenir;
- vous allaitez.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les médecines douces.****Les médicaments suivants peuvent interagir avec Provocholine :**

- Les médicaments appelés des bêtabloquants, utilisés pour traiter l'hypertension artérielle;
- Les médicaments appelés des bêta-agonistes, utilisés pour détendre et ouvrir les voies respiratoires (salbutamol, salmétérol);
- Les médicaments appelés des anticholinergiques (ipratropium, tiotropium);
- La théophylline, un médicament utilisé pour traiter les maladies pulmonaires comme l'asthme;
- Les corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation, utilisés pour traiter l'inflammation et l'enflure;
- Le cromoglycate par inhalation, un médicament utilisé pour traiter l'asthme.

**Comment prendre Provocholine® :**

- Un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation du test de provocation à la méthacholine vous administrera Provocholine.
- Provocholine est toujours administré par inhalation, sous forme de solution.

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé vous exposera à des concentrations croissantes de bouffées de solution de chlorure de méthacholine pour évaluer votre fonction pulmonaire.

Le test est effectué de l'une des deux méthodes suivantes :

- doses doublées (0,03125; 0,0625; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 mg/mL)
- doses quadruplées (0,0625; 0,25; 1; 4; 16 mg/mL).

Le professionnel de la santé arrêtera le test si :

- Votre fonction pulmonaire chute au taux cible.
- Vous avez atteint la plus haute dose de Provocholine et votre fonction pulmonaire n'a pas chuté au taux cible.
- Il détermine 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.

**Surdosage :**

Si vous croyez que vous avez reçu une dose trop élevée de Provocholine (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'utilisation de Provocholine®?**

La liste suivante ne comprend pas tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant Provocholine. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas cette liste, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- Serrement à la poitrine

Toux

- Respiration sifflante
- Irritation de la gorge
- Maux de tête
- Étourdissements
- Démangeaisons

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

## Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web sur la [déclaration des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

### Entreposage :

Provocholine est conservé par un professionnel de la santé. Il doit demeurer à l'intérieur de la clinique ou du laboratoire en tout temps.

### Pour en savoir davantage au sujet de Provocholine® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Consulter la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient en visitant [le site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); en composant le 1-866-701-4636 pour les demandes d'informations médicales et la déclaration des événements indésirables; ou le 1-800-287-7686 pour le service à la clientèle.

Le présent dépliant a été rédigé par Methapharm Inc.

Dernière révision : < oct 28, 2022 >