

Pr Provocholine® (methacholine chloride)
100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg, and 1600 mg

THERAPEUTIC CLASSIFICATION
Cholinergic / Diagnostic Aid (Bronchial Asthma)

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Non-Medicinal Ingredients
Inhalation	Powder: 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg, and 1600 mg	• N/A

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Provocholine® is indicated for:

- Diagnosis of asthma (bronchial airway hyperresponsiveness).

Provocholine® (methacholine chloride) is indicated for the diagnosis of bronchial airway hyperresponsiveness in subjects suspected of having asthma. The methacholine challenge test with Provocholine® provides a measure of the severity of asthma. The methacholine challenge test with Provocholine® may be used to confirm occupational asthma.

The product should be administered under the supervision of a qualified health professional who is experienced in the use of inhalation agents and in the management of patients experiencing severe bronchoconstriction. Appropriate management of therapy and complications is only possible when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

Geriatrics: No data is available.

Pediatrics (<5 years of age): The safety and efficacy of methacholine challenge tests with Provocholine® have not been established in children below the age of 5 years.

CONTRAINDICATIONS

- Provocholine® (methacholine chloride) is contraindicated in patients with known hypersensitivity to this drug or to other parasympathomimetic agents.

- A repeat challenge test on the same day is contraindicated.

- β-agonists, anticholinergics and theophylline may be contraindicate (See DRUG INTERACTIONS).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

 Serious Warnings and Precautions
<ul style="list-style-type: none">Provocholine® is to be administered only by inhalation. See Warnings and Precautions – General Provocholine® is a bronchoconstrictor agent for diagnostic purposes only, and should not be used as a therapeutic agent. See Warnings and Precautions – General Patients with severe hyperresponsiveness of airways can experience bronchoconstriction at the lowest dosages or with the diluent alone. See Warnings and Precautions – Respiratory Test should not be performed on any patient with baseline FEV₁ of less than 1.5 litres or 70% of predicted value. See Warnings and Precautions – Respiratory When administered orally or by injection Provocholine® is associated with nausea, vomiting, substernal pain or pressure, hypotension, fainting and transient complete heart block. See Adverse Reactions When administered orally or by injection overdose can result in a syncopeal reaction, with cardiac arrest and loss of consciousness. See Overdosage Baseline spirometry must be accurate. If not, the initial FEV₁ may be underestimated, and subsequent falls after inhaling Provocholine® solutions may not be detected, resulting in too high a dose and excessive bronchoconstriction. See Warnings and Precautions – General

General

Provocholine® (methacholine chloride) is to be administered only by inhalation. Provocholine® (methacholine chloride) is a bronchoconstrictor agent for diagnostic purposes only, and should not be used as a therapeutic agent.

Administration of Provocholine® to patients with epilepsy, cardiovascular disease accompanied by bradycardia, vagotonia, peptic ulcer disease, thyroid disease, urinary tract obstruction or other condition that could be adversely affected by a cholinergic agent should be undertaken only if the physician feels the benefit to the individual outweighs the potential risks.

It is essential that the baseline spirometry is accurate. If the baseline spirometry is not performed or measured accurately, and the initial FEV₁ is underestimated, subsequent falls after inhaling Provocholine® solutions may not be detected, resulting in too high a dose and excessive bronchoconstriction.

Methacholine challenge test with Provocholine® should be performed only under the supervision of a physician trained in and thoroughly familiar with all aspects of the technique of methacholine challenge, all contraindications, warnings and precautions, and the management of respiratory distress. A physician responsible for the tests must be present in the building when tests are carried out, and available to be contacted quickly if necessary. If the physician is performing the test, another person must be available in the building to give assistance if required. The patient must never be left unattended during the test.

Emergency medication and equipment should be immediately available to treat acute respiratory distress.

Carcinogenesis, Mutagenesis and Impairment of Fertility

There have been no studies with methacholine chloride that would permit an evaluation of its carcinogenic or mutagenic potential or of its effect on fertility.

Cardiovascular.

Administration of Provocholine® to patients with cardiovascular disease accompanied by bradycardia, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Endocrine and Metabolism

Administration of Provocholine® to patients with thyroid disease, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Gastrointestinal.

Administration of Provocholine® to patients with peptic ulcer disease, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Genitourinary

Administration of Provocholine® to patients with urinary tract obstruction, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Neurological

Administration of Provocholine® to patients with epilepsy, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Respiratory

Severe bronchoconstriction can result from the administration of Provocholine®, if guidelines for careful administration are not followed. Patients with severe hyperresponsiveness of the airways can experience bronchoconstriction at the lowest dosages of Provocholine®, or with the diluent alone. If severe bronchoconstriction occurs, it should be reversed immediately by the administration of a rapid-acting inhaled β-agonist. Because of the potential for severe bronchoconstriction, Provocholine® challenge should not be performed in any patient with low baseline FEV₁ of less than 1.5 litres or 70% of the predicted value. Please consult standard nomograms for predicted values.†

Special Populations

Pregnancy: Teratogenic Effects - Animal reproduction studies have not been conducted with methacholine chloride. It is not known whether methacholine chloride can cause fetal harm when administered to a pregnant patient or affect reproductive capacity. Provocholine® should be given to a pregnant woman only when the benefits clearly outweigh the risks.

Nursing Mothers: It is not known if methacholine chloride when inhaled is excreted in breast milk. Methacholine challenge test with Provocholine® should be administered to nursing mothers only when the benefits clearly outweigh the risks.

Pediatric Use: The safety and efficacy of methacholine challenge tests with Provocholine® have not been established in children below the age of 5 years.

Laboratory Personnel: Provocholine® aerosol may cause bronchoconstriction in laboratory personnel and others in the same room as the patient undergoing the test. Laboratory personnel with asthma or hay fever should take appropriate precautions when handling the material. (See SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS)

Information to be Provided to the Patient

To assure the safe and effective use of the methacholine challenge test with Provocholine®, the following instructions and information should be given to patients:

- Patients should be educated on the symptoms that may occur as a result of the test, and instructed to alert the test administrator of these symptoms so that the test can be stopped before pulmonary function is reduced to less than 1.5 litres.
- Women of child-bearing age should be questioned on the possibility of pregnancy (See Special Populations - Pregnancy).

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions associated with inhaled methacholine challenge tests are rare, and include incidences of headache, throat irritation, light-headedness and itching.

A positive reaction to methacholine challenge may produce symptoms of bronchospasm, such as chest tightness, cough or wheezing.

Incidences of severe bronchoconstriction can be avoided by limiting the challenge test to cases of potentially mild asthma, in those patients with normal or near normal FEV₁, and by cautiously increasing the dosage.

Provocholine® (methacholine chloride) is to be administered only by inhalation. When administered orally or by injection, Provocholine® is reported to be associated with nausea and vomiting, substernal pain or pressure, hypotension, fainting and transient complete heart block. (See OVERDOSAGE)

DRUG INTERACTIONS

Overview

Provocholine® (methacholine chloride) is a parasympathomimetic

(cholinergic) bronchoconstrictor agent to be administered in ealuation only, by inhalation. Methacholine chloride is the β-methyl homolog of acetylcholine, is slowly hydrolysed by acetylcholinesterase and almost totally resistant to inactivation by non-specific cholinesterase or pseudocholinesterase.

Drug-Drug Interactions

Precaution should be taken when the inhalation challenge is performed in patients receiving any β-adrenergic blocking agents, as it is possible that bronchoconstriction may not reverse as readily.

The following asthma and hay fever medications inhibit the response of airways to Provocholine®, and should be withheld before the test, for their duration of action: β-agonists, anticholinergics and theophylline. Corticosteroids, cromoglycate and nedocromil, after regular use, may alter Provocholine® responsiveness but they do not do this acutely; thus, they may be continued in their regular dose before any test. The effects of other newer medications have not been investigated.

Methacholine chloride can be administered without regards to timing of meals.

Drug-Food Interactions

The interactions of methacholine chloride with herbal medications or supplements have not been established.

Drug-Laboratory Test Interactions

The interactions of methacholine chloride with laboratory tests have not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dose and Dosage Adjustments

For Provocholine® Powder (methacholine chloride), adults and children (5 years or older) are exposed to the following increasing concentrations: 0.0, 3, 0.625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 16 mg/mL. (See Tables 1A, 1B, 1C, 1D, and 1E).

Preparation of Dilutions: Provocholine® Powder (methacholine chloride) requires dilution before use. All dilutions using Provocholine® Powder should be made with 0.9% sodium chloride solution for injection (saline) or 0.9% sodium chloride solution with 0.4% phenol (saline with 0.4% phenol) or 0.9% sodium chloride solution for injection with 0.9% benzyl alcohol (saline with 0.9% benzyl), as suggested in Table 1A for Provocholine® 100 mg/vial, Table 1B for Provocholine® 160 mg/vial, Table 1C for Provocholine® 320 mg/vial, Table 1D for Provocholine® 1280 mg/vial and Table 1E for Provocholine® 1600 mg/vial in sterile USP Type I Glass vials. After adding the 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl, shake each vial to obtain a clear solution. Check the date of preparation or expiry before using dilutions that are not freshly prepared. (**Note:** **When preparing dilutions, use only the same kind of diluent to prepare all concentrations.**)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
320 mg Provocholine®	10 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.03 mg/mL (J)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
320 mg Provocholine®	10 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL of dilution J	3 mL	0.03 mg/mL (K)

Tables 1A, 1B, 1C, 1D and 1E describe methods of preparing appropriate dilutions, using a single vial of Provocholine® Powder.

NOTE: The initial dilutions of the 320 mg, 1280 mg and 1600 mg vials to obtain solutions of 32 mg/mL (320 mg and 1600 mg) or 128 mg/mL (1280 mg) are NOT to be administered to the patient during the methacholine challenge test with Provocholine®. They are only used in the preparation of the 16 mg/mL and 8 mg/mL dilutions.

When preparing dilutions using Provocholine® Powder, a sterile bacterial-retentive filter (porosity 0.22 µm) should be used when transferring a solution from each vial (at least 2 mL) to a nebulizer.

Table 1A: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 100 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride) (for both 20 mL and 50 mL vial sizes)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1280 mg Provocholine®	10 mL	128 mg/mL (A)
1 mL of dilution A	7 mL	16 mg/mL (B)
1 mL of dilution A	15 mL	8 mg/mL (C)
4 mL of dilution C	4 mL	4 mg/mL (D)
2 mL of dilution C	6 mL	2 mg/mL (E)
1 mL of dilution C	7 mL	1 mg/mL (F)
1 mL of dilution C	15 mL	0.5 mg/mL (G)
4 mL of dilution G	4 mL	0.25 mg/mL (H)
2 mL of dilution G	6 mL	0.125 mg/mL (I)
1 mL of dilution G	7 mL	0.0625 mg/mL (J)
1 mL of dilution G	15 mL	0.03 mg/mL (K)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1600 mg Provocholine®	50 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL of dilution J	3 mL	0.03 mg/mL (K)

Table 1B: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 160 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
160 mg Provocholine®	10 mL	16 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	8 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	4 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	2 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	1 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	0.5 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.25 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.125 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.0625 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.03 mg/mL (J)

Table 1C: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 320 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
320 mg Provocholine®	10 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.03 mg/mL (J)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
320 mg Provocholine®	10 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL of dilution J	3 mL	0.03 mg/mL (K)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1280 mg Provocholine®	10 mL	128 mg/mL (A)
1 mL of dilution A	7 mL	16 mg/mL (B)
1 mL of dilution A	15 mL	8 mg/mL (C)
4 mL of dilution C	4 mL	4 mg/mL (D)
2 mL of dilution C	6 mL	2 mg/mL (E)
1 mL of dilution C	7 mL	1 mg/mL (F)
1 mL of dilution C	15 mL	0.5 mg/mL (G)
4 mL of dilution G	4 mL	0.25 mg/mL (H)
2 mL of dilution G	6 mL	0.125 mg/mL (I)
1 mL of dilution G	7 mL	0.0625 mg/mL (J)
1 mL of dilution G	15 mL	0.03 mg/mL (K)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1600 mg Provocholine®	50 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL of dilution J	3 mL	0.03 mg/mL (K)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1600 mg Provocholine®	50 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL of dilution J	3 mL	0.03 mg/mL (K)

Table 1D: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 1280 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1280 mg Provocholine®	10 mL	128 mg/mL (A)
1 mL of dilution A	7 mL	16 mg/mL (B)
1 mL of dilution A	15 mL	8 mg/mL (C)
4 mL of dilution C	4 mL	4 mg/mL (D)
2 mL of dilution C	6 mL	2 mg/mL (E)
1 mL of dilution C	7 mL	1 mg/mL (F)
1 mL of dilution C	15 mL	0.5 mg/mL (G)
4 mL of dilution G	4 mL	0.25 mg/mL (H)
2 mL of dilution G	6 mL	0.125 mg/mL (I)
1 mL of dilution G	7 mL	0.0625 mg/mL (J)
1 mL of dilution G	15 mL	0.03 mg/mL (K)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1600 mg Provocholine®	50 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL of dilution H	3 mL	0.0625 mg/mL (I)

Table 1E: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 1600 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1600 mg Provoch		

Pr **Provocholine**[®] (**chlorure de méthacholine**)

100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg, et 1600 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Cholinergique /auxiliaire diagnostique (asthme bronchique)

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

La Provocholine[®] (chlorure de méthacholine) est indiquée pour le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets soupçonnés de souffrir d'asthme. Le test de provocation à la méthacholine avec Provocholine[®] permet de mesurer la sévérité de l'asthme. Le test de provocation à la méthacholine avec Provocholine[®] 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.

Générité : Aucune donnée disponible.

Pédiatrie (âgés de moins de 5 ans) : L'innocuité et l'efficacité des tests de provocation à la méthacholine avec Provocholine[®] n'ont pas été établies chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.
CONTR-INDICATIONS

- La Provocholine[®] (chlorure de méthacholine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament ou à d'autres agents parasympathomimétiques.
- 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

<p>Mises en garde et précautions importantes</p> <ul style="list-style-type: none">La Provocholine[®] ne doit être administrée que par inhalation. Voir Mises en garde et précautions - Généralités La Provocholine[®] 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'elle est administrée par voie orale ou par injection, la Provocholine[®] serait associée à des nausées et des vomissements, à des douleurs ou des serremets rétrosternaux, à de l'hypotension, à des évanouissements et à des blocs cardiaques complets transitoires. Voir Effets indésirables Lorsqu'elle est administrée 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 de Provocholine[®] risque de passer inaperçue, ce qui entraînerait une dose trop élevée et une bronchoconstriction excessive. Voir Mises en garde et précautions - Généralités
--

Généralités

La Provocholine[®] (chlorure de méthacholine) ne doit être administrée que par inhalation. La Provocholine[®] (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 de Provocholine[®] à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodénal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition 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 potentiels.

L'administration de Provocholine[®] à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodénal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition 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 potentiels.

L'administration de Provocholine[®] à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodénal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition 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 potentiels.

L'administration de Provocholine[®] à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodénal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition 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 potentiels.

L'administration de Provocholine[®] à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodénal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition 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 potentiels.

L'administration de Provocholine[®] à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodénal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition 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 potentiels.

L'administration de Provocholine[®] à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodénal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition 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 potentiels.

L'administration de Provocholine[®] à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodénal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition 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 potentiels.

L'administration de Provocholine[®] à des patients souffrant d'épilepsie, de maladies cardiovasculaires avec bradycardie, de vagotonie, d'ulcère gastroduodénal, de maladie de la thyroïde, d'obstruction des voies urinaires ou d'une autre condition 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 potentiels.

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 le médecin 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.

Carcinogénèse, mutagenèse et effets sur la fertilité

Aucune étude sur la Provocholine[®] n'a permis à ce jour d'évaluer son pouvoir carcinogène ou mutagène ni ses effets sur la fertilité.

Système cardiovasculaire

L'administration de Provocholine[®] 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 de Provocholine[®] 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 de Provocholine[®] 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 de Provocholine[®] 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 de Provocholine[®] 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 de Provocholine[®] 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 de Provocholine[®] ou 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 à la Provocholine[®] 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. La Provocholine[®] ne doit être administrée à une femme enceinte que si les avantages l'emportent clairement sur les risques.

Allaitement : On ignore si la Provocholine[®] inhalée est excrétée dans le lait maternel. 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.

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

Personnel de laboratoire : La Provocholine[®] 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 Provocholine[®], 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).

REACTIONS 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.

La Provocholine[®] (chlorure de méthacholine) ne doit être administrée que par inhalation. Lorsqu'elle est administrée par voie orale ou par injection, la Provocholine[®] serait associée à des nausées et des vomissements, à des douleurs ou des serremets rétrosternaux, à de l'hypotension, à des évanouissements et à des blocs cardiaques complets transitoires. (Voir SURDOSAGE).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La Provocholine[®] (chlorure de méthacholine) est un bronchoconstricteur parasympathomimétique (cholinergique) à administrer en solution seulement, par inhalation. Le chlorure de méthacholine est l'homologue β-méthyle 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 foies empêchent la réponse des voies respiratoires à la Provocholine[®] et ne devraient pas être pris avant le test, pendant leur durée d'action : les β-mimétiques, les anticholinergiques et la théophylline. Les corticostéroïdes, le cromoglycate et le nédocromil, après une utilisation régulière, peuvent affecter la réponse à la Provocholine[®], 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 Provocholine[®] (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 :

La Poudre de Provocholine[®] (chlorure de méthacholine) doit être diluée avant l'utilisation. Toutes les dilutions de Provocholine[®] 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 la Provocholine[®] 100mg/flacon, le Tableau 1B pour la Provocholine[®] 160 mg/flacon, le Tableau 1C pour la Provocholine[®] 320 mg/flacon, le Tableau 1D pour la Provocholine[®] 1280 mg/flacon et le Tableau 1E pour la Provocholine[®] 1600 mg/flacon dans des flacons de verre de type 1 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 de Provocholine[®] 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 Provocholine[®].

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 Provocholine[®]. Elles ne sont utilisées que dans la préparation des dilutions de 16 mg/ml et de 8 mg/ml.

Lorsqu'on prépare des dilutions de Provocholine[®], 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 nébuleuse.

 Tableau 1A : Préparation de dilutions sériees à l'aide d'un seul flacon de 100 mg de poudre de Provocholine[®] (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 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	0,03 mg/ml (J)

 Tableau 1B : Préparation de dilutions sériees à l'aide d'un seul flacon de 1600 mg de Provocholine[®] (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 Provocholine [®]	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)
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 sériees à l'aide d'un seul flacon de 320 mg de Provocholine[®] (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 Provocholine [®]	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)
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)

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 Provocholine [®]	10 ml	128 mg/ml (A)
3 ml de dilution A	3 ml	64 mg/ml (B)
3 ml de dilution B	3 ml	32 mg/ml (C)
3 ml de dilution C	3 ml	16 mg/ml (D)
3 ml de dilution D	3 ml	8 mg/ml (E)
3 ml de dilution E	3 ml	4 mg/ml (F)
3 ml de dilution F	3 ml	2 mg/ml (G)
3 ml de dilution G	3 ml	1 mg/ml (H)
3 ml de dilution H	3 ml	0,5 mg/ml (I)
3 ml de dilution I	3 ml	0,25 mg/ml (J)
3 ml de dilution J	3 ml	0,125 mg/ml (K)
3 ml de dilution K	3 ml	0,0625 mg/ml (L)

 Tableau 1D : Préparation de dilutions sériees à l'aide d'un seul flacon de 1280 mg de Provocholine[®] (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 Provocholine [®]	10 ml	128 mg/ml (A)
3 ml de dilution A	3 ml	64 mg/ml (B)
3 ml de dilution B	3 ml	32 mg/ml (C)
3 ml de dilution C	3 ml	16 mg/ml (D)
3 ml de dilution D	3 ml	8 mg/ml (E)
3 ml de dilution E	3 ml	4 mg/ml (F)
3 ml de dilution F	3 ml	2 mg/ml (G)
3 ml de dilution G	3 ml	1 mg/ml (H)
3 ml de dilution H	3 ml	0,5 mg/ml (I)
3 ml de dilution I	3 ml	0,25 mg/ml (J)
3 ml de dilution J	3 ml	0,125 mg/ml (K)
3 ml de dilution K	3 ml	0,0625 mg/ml (L)

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 A	7 ml	16 mg/ml (B)
1 ml de dilution A	15 ml	8 mg/ml (C)
1 ml de dilution A	4 ml	4 mg/ml (D)
2 ml de dilution C	6 ml	2 mg/ml (E)
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)
1 ml de dilution G	7 ml	0,0625 mg/ml (J)
1 ml de dilution G	15 ml	0,03 mg/ml (K)

 Tableau 1E : Préparation de dilutions sériees à l'aide d'un seul flacon de 1600 mg de Provocholine[®] (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 Provocholine [®]	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