

**ABBREVIATED PACKAGE INSERT**  
(See Product Monograph for complete product information)

**PROVOCHOLINE®**  
Methacholine Chloride powder USP  
100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg and 1600 mg

**PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION**

**4 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**4.1 Dosing Considerations**

- Use of Provocholine is not recommended in patients with clinically apparent asthma or wheezing. Only consider Provocholine use in patients on chronic asthma drugs if the accuracy of the asthma diagnosis is in doubt. In these patients, only administer Provocholine if spirometry is normal after supervised withdrawal of asthma drugs.
- Provocholine should be administered in a methacholine challenge test in a pulmonary function laboratory or clinic, by adequately trained personnel, for safety and accuracy, and should be performed only under the responsibility of a healthcare practitioner trained in and thoroughly familiar with all aspects of the technique of the methacholine challenge test and the management of respiratory distress.
- Before starting a methacholine challenge test, baseline spirometry must be performed. For a patient to be able to undergo the test, he or she must present with baseline FEV<sub>1</sub> (Forced Expiratory Volume in 1 second) greater than or equal to 70% of the predicted value (in adults and children) and greater than or equal to 1.5 L (in adults).

At commencement of the methacholine challenge test and prior to nebulization with Provocholine, FEV<sub>1</sub> must be measured following exposure to nebulized diluent to obtain the post-diluent FEV<sub>1</sub> using the following solutions:

- 0.9% sodium chloride (saline) or 0.9% sodium chloride with 0.4% phenol (0.9% saline with 0.4% phenol) or 0.9% sodium chloride with 0.9% benzyl alcohol (0.9% saline with 0.9% benzyl). Use the same diluent that is used to reconstitute the Provocholine powder.

The methacholine challenge test is considered positive if there is a reduction in FEV<sub>1</sub> of 20% or more from post-diluent FEV<sub>1</sub>. The test should be stopped at this point. The reduction value must be calculated and recorded before starting the test with Provocholine.

- For the methacholine challenge test, use Provocholine powder to prepare the methacholine chloride concentrations / doses (See Recommended Dose and Dosage Adjustment [4.2]).
- The methacholine challenge test is performed by giving a subject increasing serial concentrations of Provocholine (Recommended Dose and Dosage Adjustment [4.2]). Administer Provocholine concentrations / doses by oral inhalation using either the 5-Breath Dosimeter Dosing Method or the 2-Minute Tidal Breathing Dosing method (Administration [4.4]).
- An inhaled β-agonist must be administered after a methacholine challenge test with Provocholine to expedite the return of the FEV<sub>1</sub> to baseline and to relieve any discomfort of the subject. Most patients revert to normal pulmonary function within 10 to 20 minutes following administration of a β-agonist.

**4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment**

For the methacholine challenge test using Provocholine powder (methacholine chloride USP), adults and children (5 years or older) are exposed to increasing concentrations of nebulized methacholine chloride solutions using either doubling dosing or quadrupling dosing. Provocholine powder requires reconstitution and dilution before use. See Section 4.3. Reconstitution.

**Doubling Dosing:**

0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 16 mg / mL.

**Quadrupling Dosing:**

0.0625, 0.25, 1, 4, and 16 mg / mL.

**4.3 Reconstitution**

**Preparation of Provocholine Powder Solutions**

Provocholine powder (methacholine chloride USP) requires reconstitution and dilution before use. Refer to specific instructions below for reconstitution and dilution of either 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg or 1600 mg vial of Provocholine powder. 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).

Use sterile USP Type I glass vials for the dilution preparations. 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).**

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

**Reconstitution and Dilution of Provocholine Solutions Using 100 mg vial of Provocholine Powder**

Refer to Table 1 for the preparation of the solutions for the doubling dosing using the 100 mg vial of Provocholine powder.

**Table 1: Preparation of Doubling Dose Serial Dilutions Using a Single 100 mg Vial of Provocholine Powder (methacholine chloride USP) (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
100 mg Provocholine	6.25 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	0.03125 mg / mL (J)

Refer to Table 2 for the preparation of the solutions for the quadrupling dosing using the 100 mg vial of Provocholine powder.

**Table 2: Preparation of Quadrupling Dose Serial Dilutions Using a Single 100 mg Vial of Provocholine powder (methacholine chloride USP) (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
100 mg Provocholine	6.25 mL	16 mg / mL (A)
3 mL of dilution A	9 mL	4 mg / mL (B)
3 mL of dilution B	9 mL	1 mg / mL (C)
3 mL of dilution C	9 mL	0.25 mg / mL (D)
3 mL of dilution D	9 mL	0.0625 mg / mL (E)

**Reconstitution and Dilution of Provocholine Solutions Using 160 mg or 320 mg vials of Provocholine Powder**

Refer to Tables 3 and 4, respectively, for the reconstitution of the 160 mg and 320 mg vials of Provocholine powder to obtain a solution of 16 mg / mL concentration of Provocholine. This 16 mg / mL solution can be used to prepare dilutions to obtain the doubling or quadrupling doses as shown in Tables 1 and 2, respectively.

**Table 3: Reconstitution of a Single 160 mg Vial of Provocholine Powder (methacholine chloride USP)**

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

**Table 4: Reconstitution of a Single 320 mg Vial of Provocholine Powder (methacholine chloride USP)**

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	20 mL	16 mg / mL

**Reconstitution and Dilution of Provocholine Solutions Using 1280 mg or 1600 mg vials of Provocholine Powder**

Refer to Tables 5 and 6, respectively, for the reconstitution and dilution of the 1280 mg and 1600 mg vials of Provocholine powder to obtain a solution of 16 mg / mL concentration of Provocholine. For the remaining dilutions using the 16 mg / mL solution to obtain either doubling or quadrupling dose solutions, prepare as shown in Tables 1 and 2 respectively.

**NOTE:** The initial dilutions of the 1280 mg and 1600 mg vials to obtain solutions of 128 mg / mL (1280 mg) and 32 mg / mL (1600 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 dilutions.

**Table 5: Reconstitution of a Single 1280 mg Vial of Provocholine Powder (methacholine chloride USP)**

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 (X)
1 mL of dilution X	7 mL	16 mg / mL

**Table 6: Preparation of Doubling Dose Serial Dilutions Using a Single 1600 mg Vial of Provocholine Powder (methacholine chloride USP)**

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 (Y)
3 mL of dilution Y	3 mL	16 mg / mL

**4.4 Administration**

Two methods of administration of the methacholine challenge test with Provocholine have been widely used in current clinical practice; the tidal breathing method and the dosimeter method. The tidal breathing technique requires the patient to breathe normally, over a two-minute period, an aerosol of Provocholine. By contrast, the dosimeter method requires the patient to take five full breaths of Provocholine aerosol generated by an appropriate dosimeter. Approved manufacturer's instructions should be followed when using these devices. The test is stopped if the FEV<sub>1</sub> falls by 20% or more from the post-diluent FEV<sub>1</sub>. The concentration and the percent fall in FEV<sub>1</sub> are then used to calculate the provocative concentration to cause a fall in FEV<sub>1</sub> of 20% (PC<sub>20</sub>).

**4.4.1 Two (2)-Minute Tidal Breathing Method**

The following method is based on the use of the English Wright nebulizer. Ensure device output and particle size are characterized for the nebulizer being used.

Prior to administering the Provocholine dose(s), determine the post-diluent FEV<sub>1</sub> required for the methacholine challenge test by administering the same diluent used to reconstitute the Provocholine powder.

**Administration of the Diluent to Obtain Post-Diluent FEV<sub>1</sub> Value**

- Using a 3 mL syringe and needle, draw up 2 to 3 mL of the diluent (0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl). Dispense into the nebulizer using a sterile bacterial-retentive filter (porosity 0.22 mcm).
- Instruct the patient to relax and breathe the aerosol quietly (tidal breathing) for 2 minutes of inhalation time.
- Place the mouthpiece in the mouth (with a nose clip) or a face mask loosely over the nose and mouth of the patient. The patient should hold the nebulizer to avoid warming the solution. The nebulizer should be kept upright and vertical.
- Start the nebulizer by adjusting the flow meter so that the nebulizer is operating at the calibrated output (0.13 mL / minute for the English Wright nebulizer). Start the stopwatch immediately.
- After exactly 2 minutes, turn off the flow meter, remove the mouthpiece from the mouth (or the face mask), and discard any remaining solution.
- Perform spirometry and measure the FEV<sub>1</sub> 30 and 90 seconds after the end of the inhalation to obtain the post-diluent FEV<sub>1</sub>. These values may be left at ambient (spirometer) temperature pressure saturated (ATPS). If the FEV<sub>1</sub> value is not of acceptable quality, repeat the procedure. If the post-diluent FEV<sub>1</sub> falls by ≥ 20% from baseline FEV<sub>1</sub>, do not give further inhalations and proceed to Step 9. If the post-diluent FEV<sub>1</sub> falls by < 20% from baseline FEV<sub>1</sub>, continue to Step 7.

**Administration of Provocholine in a Methacholine Challenge Test**

- Using a 3 mL syringe and needle, draw up the appropriate Provocholine concentration starting with the lowest dose and dispense into the nebulizer using a sterile bacterial-retentive filter (porosity 0.22 mcm). Refer to Reconstitution and Preparation of Solutions [4.3] for reconstitution and dilution of Provocholine Powder for each of the required Provocholine concentrations.
- Repeat steps 2 through 6 for each Provocholine dose, emptying the nebulizer between each dose. To keep the cumulative effect of Provocholine relatively constant, the time interval between commencement of two subsequent concentrations should be kept to 5 minutes. However, stop dosing if the FEV<sub>1</sub> has fallen by ≥ 20% from the post-diluent FEV<sub>1</sub> or the highest Provocholine concentration (16 mg / mL) has been administered (whichever comes first). For severe bronchoconstriction, see Warnings and Precautions [7] section of the Product Monograph. Do not administer additional Provocholine doses.
- After the test is completed, administer an inhaled β-agonist to the patient to expedite the return of the FEV<sub>1</sub> to within 90% of baseline and to relieve any discomfort (the majority of patients revert to normal pulmonary function within 5 minutes after β-agonist administration; in contrast the majority of patients revert to normal pulmonary function within 30-45 minutes without β-agonist administration). Wait 10 minutes and measure the FEV<sub>1</sub> and Vital Capacity. Patients should not be allowed to leave the laboratory until their FEV<sub>1</sub> has returned to within 90% of baseline.
- After the test, wash and clean reusable nebulizers thoroughly according to manufacturer's recommendations and discard disposable nebulizers appropriately.

**4.4.2 Five (5)-Breath Dosimeter Dosing Method**

The following method is based on the use of a five-breath dosimeter.

Prior to administering the Provocholine dose(s), determine the post-diluent FEV<sub>1</sub> required for the methacholine challenge test by administering the same diluent used to reconstitute the Provocholine powder.

**Administration of the Diluent to Obtain Post-Diluent FEV<sub>1</sub> Value**

- Using a 3 mL syringe and needle, draw up 2 to 3 mL of the diluent (0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl). Dispense into the nebulizer using a sterile bacterial-retentive filter (porosity 0.22 mcm).
- Instruct the patient to hold the nebulizer upright with the mouthpiece in his / her mouth. The patient should wear a nose clip while inhaling from the nebulizer.
- At the end of exhalation during tidal breathing (functional residual capacity), instruct the patient to inhale slowly and deeply through the mouthpiece. Trigger the dosimeter soon after oral inhalation begins. Encourage the patient to continue inhaling slowly (about 5 seconds to complete the inhalation) and to hold the breath at total lung capacity (TLC) for another 5 seconds.
- Repeat Step 3 for a total of five inspiratory capacity inhalations. Take no more than 2 minutes to perform these 5 inhalations.
- Perform spirometry and measure the FEV<sub>1</sub> 30 and 90 seconds after the fifth inhalation from the nebulizer to obtain the post-diluent FEV<sub>1</sub> value. These values may be left at ambient (spirometer) temperature pressure saturated (ATPS). If the FEV<sub>1</sub> value is not of acceptable quality, repeat the procedure. If the post-diluent FEV<sub>1</sub> falls by ≥ 20% from baseline FEV<sub>1</sub>, do not give further inhalations and proceed to Step 8. If the post-diluent FEV<sub>1</sub> falls by < 20% from baseline FEV<sub>1</sub>, continue to Step 6.

**Administration of Provocholine in a Methacholine Challenge Test**

- Using a 3 mL syringe and needle, draw up the appropriate Provocholine concentration starting with the lowest dose and dispense into the nebulizer using a sterile bacterial-retentive filter (porosity 0.22 mcm). Refer to Reconstitution and Preparation of Solutions [4.3] for reconstitution and dilution of Provocholine Powder for each of the required Provocholine concentrations.
- Repeat steps 2 through 5 for each Provocholine concentration, emptying the nebulizer between each concentration. To keep the cumulative effect of Provocholine relatively constant, the time interval between the commencement of two subsequent concentrations should be kept to 5 minutes.
- Stop dosing if the FEV<sub>1</sub> has fallen by ≥ 20% from the post-diluent FEV<sub>1</sub>, or the highest Provocholine concentration (16 mg / mL) has been administered (whichever comes first). For severe bronchoconstriction, see Warnings and Precautions [7] section of the Product Monograph. Do not administer additional Provocholine concentrations.
- After the test is completed, administer an inhaled β-agonist to the patient to expedite the return of the FEV<sub>1</sub> to within 90% of baseline and to relieve any discomfort (the majority of patients revert to normal pulmonary function within 5 minutes after β-agonist administration; in contrast the majority of patients revert to normal pulmonary function within 30-45 minutes without β-agonist administration). Wait 10 minutes and measure

the FEV<sub>1</sub> and Vital Capacity. Patients should not be allowed to leave the laboratory until their FEV<sub>1</sub> has returned to within 90% of baseline.

- After the test, wash and clean reusable nebulizers thoroughly according to manufacturer's recommendations.

**Calculation and Interpretation of Results:**

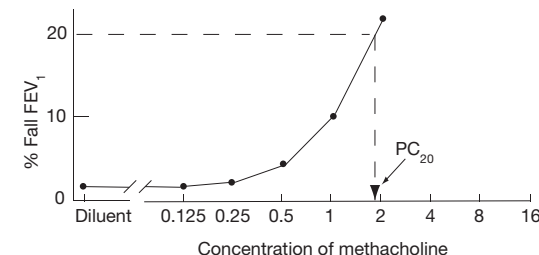
The provocative concentration (PC<sub>20</sub>) or the provocative dose (PD<sub>20</sub>) causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>) may be calculated as described below:

**1. Calculation of PC<sub>20</sub>**

With either the tidal breathing method or the dosimeter method, airway responsiveness may be expressed as that concentration of Provocholine provoking a fall in FEV<sub>1</sub> of ≥ 20% (PC<sub>20</sub>). The percent fall in FEV<sub>1</sub> can be calculated using the post-diluent FEV<sub>1</sub>, as shown below:

$$\% \text{ fall in FEV}_1 = \frac{\text{post-diluent FEV}_1 - \text{lowest FEV}_1 \text{ post-Provocholine}}{\text{post-diluent FEV}_1} \times 100$$

The percent fall in FEV<sub>1</sub> is then plotted against the rising concentration of Provocholine (log scale). The PC<sub>20</sub> is obtained by linear interpolation between the last two points, as shown in Figure 1.



**Figure 1: Calculation of PC<sub>20</sub>**

Alternatively, the PC<sub>20</sub> may be calculated as follows:

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

Where:  
C<sub>1</sub> = second last concentration (<20% FEV<sub>1</sub> fall)  
C<sub>2</sub> = last concentration (>20% FEV<sub>1</sub> fall)  
R<sub>1</sub> = % fall FEV<sub>1</sub> after C<sub>1</sub>  
R<sub>2</sub> = % fall FEV<sub>1</sub> after C<sub>2</sub>

**2. Calculation of PD<sub>20</sub>**

The PD<sub>20</sub> may be calculated as follows:

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

Where:  
D<sub>1</sub> = second last dose (<20% FEV<sub>1</sub> fall)  
D<sub>2</sub> = last dose (>20% FEV<sub>1</sub> fall)  
R<sub>1</sub> = % fall FEV<sub>1</sub> after D<sub>1</sub>  
R<sub>2</sub> = % fall FEV<sub>1</sub> after D<sub>2</sub>

Substituting nebuliser devices with different characteristics (output rate and particle size distribution) would be expected to deliver a different Provocholine dose at the same solution concentration. In the case of substitution of the nebuliser device and to improve test standardisation, it will be important to report aerosol amount/airway responsiveness to Provocholine in terms of dose/PD<sub>20</sub> and not concentration/PC<sub>20</sub>. Knowledge of the device relating to device output per minute, the particle size distribution, time of tidal breathing and ratio of inspiratory time to total breathing time will enable the calculation of the dose.

**3. Interpretation of Results**

A negative (normal) methacholine challenge result is defined as FEV<sub>1</sub> reduction of < 20% after all the doses (doubling or quadrupling dose increments) up to 16 mg / mL have been administered.

If asthma drugs are discontinued prior to the methacholine challenge test, consider the possibility of rebound airway hyperresponsiveness in the interpretation of the test results. The methacholine challenge test may occasionally be falsely positive after an influenza infection or upper respiratory infection, immunizations, in very young or very old patients, in patients with chronic lung disease (e.g., cystic fibrosis, sarcoidosis, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease), in patients with allergic rhinitis without asthma symptoms, in smokers, or in patients after exposure to air pollutants.

**5 OVERDOSAGE**

Provocholine (methacholine chloride) is to be administered only by inhalation. When administered orally or by injection, overdosage with Provocholine can result in a syncope reaction, with cardiac arrest and loss of consciousness. Serious toxic reactions should be treated with 0.5 mg to 1 mg of atropine sulfate, administered intramuscular or intravenous.

**6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING**

**Dosage Forms, Strengths, Composition and Packaging**

Route of Administration	Dosage Form / Strength / Composition	Non-medicinal Ingredients
Inhalation	Powder 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg and 1600 mg	No excipients.

Provocholine powder:

- 100 mg – in 20 mL amber glass vials in boxes of 6
- 100 mg – in 50 mL amber glass vials
- 160 mg – in 20 mL amber glass vials
- 320 mg – in 20 mL amber glass vials
- 1280 mg – in 20 mL amber glass vials in boxes of 6
- 1600 mg – in 50 mL amber glass vials in boxes of 1 vial

**11 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL**

**Temperature:**

- Store unopened vials of Provocholine powder at room temperature (between 15 to 30°C)

**Reconstituted Solutions:**

- Provocholine powder reconstituted with 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl, using aseptic technique, may be stored under refrigeration (2° to 8°C) for up to 2 weeks.

**12 SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS**

Provocholine is a potent bronchoconstrictor. Do not inhale the powder. Do not handle this material if you have asthma or hay fever. A low resistance filter should be applied to an expiratory port of any dosing apparatus, as necessary, to prevent Provocholine aerosol from being released into the air of the room.

**This leaflet was prepared by:**

Methapharm Inc.,  
Brantford, ON, N3S 7X6  
www.methapharm.com

For Medical Information Inquiries and Adverse Event Reporting please call 1-866-701-4636. For all other inquiries please call 1-800-287-7686 for Customer Service.

©Provocholine is a registered trademark of Methapharm Inc.

Last Revised: Nov. 12, 2021



## NOTICE D'ACCOMPAGNEMENT ABRÉGÉE

(Consulter la monographie de produit pour obtenir des renseignements complets sur le produit)

### **®PROVOCHOLINE®**

Poudre de chlorure de méthacholine USP  
100 mg, 160 mg, 320 mg, 1 280 mg et 1 600 mg

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

### 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 siffiante cliniquement décelable. 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 %). Employer le même diluant que celui utilisé pour reconstituer la poudre de Provocholine.

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 de la poudre de Provocholine pour préparer les concentrations / doses de chlorure de méthacholine (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 β-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 β-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. Reconstitution.

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

**Dose quadruplée :** 0,0625; 0,25; 1; 4 et 16 mg / mL.

#### 4.3 Reconstitution

##### 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)
1 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

#### 4.4 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 de la ou des doses de Provocholine, déterminer le VEMS post-diluant nécessaire pour le test de provocation à la méthacholine par l'administration du même diluant utilisé pour reconstituer la poudre de Provocholine.

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

- 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 mcm).
- Demander au patient de se détendre et de respirer l'aérosol doucement (méthode à volume courant) pendant 2 minutes.
- 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.
- 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.
- Après exactement deux minutes, éteindre le débitmètre, enlever l'embout buccal de la bouche (ou le masque facial) et jeter la solution restante.
- 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 ≥ 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

- 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 mcm). Consulter la section Reconstitution [4.3] pour reconstituer et diluer la poudre de Provocholine pour chacune des concentrations de Provocholine exigées.
- 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 ≥ 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] dans la monographie de produit. Ne pas administrer de dose additionnelle de Provocholine.

- Après la fin du test, administrer au patient un β-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 β-agoniste; sans β-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.
- 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 de la ou des doses de Provocholine, déterminer le VEMS post-diluant nécessaire pour le test de provocation à la méthacholine par l'administration du même diluant utilisé pour reconstituer la poudre de Provocholine.

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

- 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 mcm).
- 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.
- 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.
- Répéter l'étape 3 pour un total de cinq inspirations à capacité. Les cinq inhalations ne doivent pas prendre plus de 2 minutes.
- 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 ≥ 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

- 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 mcm). Consulter Reconstitution et préparation de solutions [4.3] pour reconstituer et diluer la poudre de Provocholine pour chacune des concentrations de Provocholine exigées.
- 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 la Provocholine soit relativement constant, l'intervalle entre le début de l'administration des deux concentrations suivantes ne doit pas excéder 5 minutes.
- Cesser l'administration de la dose si le VEMS a baissé de ≥ 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] dans la monographie de produit. Ne pas administrer de concentration additionnelle de Provocholine.

- Après la fin du test, administrer au patient un β-agoniste par inhalation pour accélérer le retour du VEMS à 90 % de la valeur de départ et pour soulager tout inconfort (la majorité des patients retrouvent leur fonction pulmonaire normale dans les cinq minutes qui suivent l'administration d'un β-agoniste; sans β-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.

- Après le test, bien nettoyer les nébuliseurs réutilisables conformément aux recommandations du fabricant.

#### Calcul et interprétation des résultats :

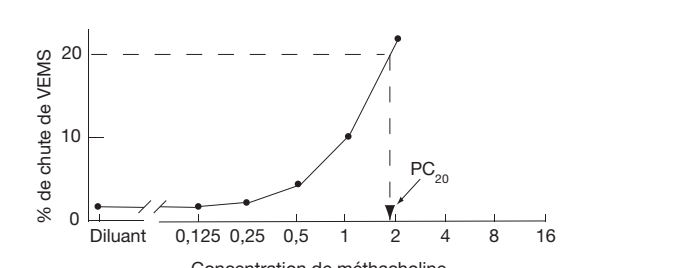
La concentration provocatrice (PC<sub>20</sub>) ou la dose provocatrice (PD<sub>20</sub>) causant une chute de 20 % du VEMS peut être calculée comme décrit ci-dessous :

##### 1. Calcul de 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 de 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 :

$$PC_{20} = \text{antilogarithme} [\logarithme C1 + \frac{\logarithme C2 - \logarithme C1}{(R2 - R1)} (20 - R1)]$$

Où :  
C1 = avant-dernière concentration (chute du VEMS < 20 %)  
C2 = dernière concentration (chute du VEMS > 20 %)  
R1 = % chute du VEMS après C1  
R2 = % chute du VEMS après C2

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

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

$$PD_{20} = \text{antilogarithme} [\logarithme D1 + \frac{\logarithme D2 - \logarithme D1}{(R2 - R1)} (20 - R1)]$$

Où :  
D1 = avant-dernière dose (chute du VEMS < 20 %)  
D2 = dernière dose (chute du VEMS > 20 %)  
R1 = % chute du VEMS après D1  
R2 = % chute du VEMS après D2

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 ou intraveineuse.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

#### 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.

Poudre de Provocholine :

- 100 mg – en flacons de verre ambré de 20 mL (boîtes 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 (boîtes de 6)
- 1 600 mg – en flacons de verre ambré de 50 mL (boîtes de 1 flacon)

### 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

#### Température :

- Entreposer les flacons intacts de poudre de Provocholine à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Conserver à l'abri de la lumière.

#### 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 foies. Un filtre de faible résistance doit être appliqué à la voie de sortie de tout appareil utilisé pour l'administration du produit, selon le cas, pour prévenir la libération de Provocholine en aérosol dans l'air de la pièce.

#### Le présent dépliant a été rédigé par:

Methapharm Inc.,  
Brantford, ON, Canada N3S 7X6  
www.methapharm.com

Pour les demandes d'informations médicales et la déclaration des événements indésirables, veuillez contacter 1-866-701-4636.

Pour toute autre demande, veuillez appeler le 1-800-287-7686 pour le service à la clientèle.

®Provocholine est une marque déposée de Methapharm Inc.

**Dernière révision :** Le 12 novembre, 2021