

# Provokit, 0,33 %, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

Zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren

Wirkstoff: Methacholinchlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

## Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Provokit 0,33 % und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Provokit 0,33 % beachten?
3. Wie ist Provokit 0,33 % anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Provokit 0,33 % aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

## 1. Was ist Provokit 0,33 % und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel ist ein Cholinester/Parasympathomimetikum/Diagnostikum.

Diagnostik der bronchialen Hyperreaktivität (Überempfindlichkeit des Bronchialsystems).

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Provokit 0,33 % beachten?

### Provokit 0,33 % darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Methacholinchlorid, andere Cholinergika (Mittel, die wie das körpereigene Acetylcholin wirken) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei Exazerbation (Verschlimmerung) eines Asthma bronchiale;
- manifeste Bronchialobstruktion (erkennbare Verengung der Bronchien) [ $R_{aw} > 0,35 \text{ kPa} \cdot \text{s}$ ;  $sR_{aw} > 1,2 \text{ kPa}$ ;  $sG_{aw} < 0,8 \text{ (kPa} \cdot \text{s)}^{-1}$ ].

Provokit 0,33 % darf bei Kindern unter 5 Jahren nicht angewendet werden.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Provokit 0,33 % anwenden.

Provokit 0,33 % darf nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden bei

- kardialen und allgemeinen Risikokonstellationen, insbesondere:
  - Angina pectoris;
  - Aneurysmen;
  - Zustand nach Herzinfarkt < 6 Monate;
  - schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen;
  - unbehandelter arterieller Hypertonie (Bluthochdruck);
  - präkollaptischen Zuständen (Anzeichen eines Kreislaufversagens), auch wenn diese harmlos erscheinen;
  - therapiebedürftigen Epilepsien (Krampfleiden);
  - gleichzeitiger Behandlung mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern;
  - Magengeschwüren;
  - Hyperthyreose (Überfunktion der Schilddrüse);
  - ausgeprägtem Vagotonus (vegetative Übererregbarkeit).
- relevanten bronchopulmonalen Krankheiten oder Funktionseinschränkungen, zu erkennen an:

- Hypoxämie (Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blut)  
[ $P_{aO_2}$ ; s. altersentsprechende Sollgrenzen; Richtgröße  $\geq 70$  mmHg];
- Hyperkapnie (Erhöhung des Kohlendioxidgehaltes im arteriellen Blut)  
[ $P_{aCO_2}$ ; s. Sollgrenzen; Richtgröße  $\leq 45$  mmHg];
- starkem Reizhusten;
- akuten oder kurz zurückliegenden Infekten der Atemwege;
- Heuschnupfen;
- bronchienerweiternder Behandlung.

#### Vorsichtsmaßnahmen

Für standardisierte Provokationstests mit Provokit 0,33 % gelten dieselben Vorsichtsmaßnahmen, die grundsätzlich in Lungenfunktionslabors notwendig sind. Das Personal muss mit der Behandlung von Atemwegsobstruktionen (Verengung der Bronchien) einschließlich des Asthmaanfalls vertraut sein. Dies beinhaltet auch, dass bei Bedarf Sauerstoff und inhalative  $\beta_2$ -Sympathomimetika verabreicht werden können.

Ein in der Notfallmedizin erfahrener Arzt muss jederzeit erreichbar sein. Der Patient darf während der Untersuchung zu keinem Zeitpunkt unbeaufsichtigt sein. Er muss über den Test umfassend informiert sein und insbesondere auf mögliche Komplikationen wie überschießende Bronchialobstruktion (Verengung der Bronchien) hingewiesen werden. Nach dem Test sollte der Patient das Labor nur verlassen, wenn die Obstruktion - mittels Lungenfunktion dokumentiert - entweder spontan oder nach Bronchospasmyse (medikamentöse Lösung des Bronchialmuskelkrampfes) rückläufig war (wünschenswert  $FEV_1 > 90$  % des Ausgangswertes vor Provokation). Bei Kindern ist eine kontinuierliche Überwachung des Gasaustausches mittels transkutaner Messung der  $O_2$ -Sättigung (pulsoximetrisch) und ggf.  $pO_2$ - und  $pCO_2$ -Messung zu empfehlen.

Im Zweifelsfall sind diese Überwachungsmaßnahmen auch bei Jugendlichen und Erwachsenen anzuwenden. Bei einem Patienten darf innerhalb von 24 Stunden jeweils nur ein Provokationstest durchgeführt werden. Wiederholte Provokationen im Abstand von 6 Stunden führen zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf Methacholinchlorid (Tachyphylaxie = Wirkungsabschwächung). In täglichen Abständen wiederholte Provokationstests mit Methacholinchlorid verändern nicht die Ansprechbarkeit auf Methacholinchlorid.

Mitarbeiter in Lungenfunktionslaboratorien sollten beachten, dass auch sie dem erzeugten Methacholinchlorid-Aerosol zu einem gewissen Teil ausgesetzt sind und dass die Möglichkeit besteht, dass bei ihnen die unter dem Abschnitt "Nebenwirkungen" beschriebenen Nebenwirkungen - wenn auch zumeist in abgeschwächter Form - auftreten können. Daher sollten die Mitarbeiter darauf achten, dass sie sich so oft wie möglich außerhalb der Räume, in denen die Provokationstests durchgeführt

werden, aufhalten. Zusätzlich ist auf gründliche Lüftung der Räumlichkeiten zu achten!

#### Warnhinweise

Nicht auf die Haut, Schleimhäute und in die Augen bringen!

Eine Inhalation des trockenen Pulvers ist unbedingt zu vermeiden!

Die Räume, in denen die Provokationstests durchgeführt werden, sollten stets gut durchlüftet werden!

Mitarbeiter in Lungenfunktionslaboratorien sollten darauf achten, dass sie sich so oft wie möglich außerhalb der Räume, in denen die Provokationstests durchgeführt werden, aufhalten (siehe oben Vorsichtsmaßnahmen).

#### **Anwendung von Provokit 0,33 % zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methacholinchlorid und anderen Cholinergika (Mittel, die wie das körpereigene Acetylcholin wirken), insbesondere von Cholinesterasehemmern, kann sich eine Verstärkung der parasymphomimetischen Wirkungen ergeben, die sich auch in der erhöhten Toxizität äußert.

Gleichzeitige intravenöse Gabe von Histamin bewirkt eine überadditive Verengung der Bronchien (stärkere Verengung als die Summe der Einzelwirkungen). Ebenso kann es unter gleichzeitiger Behandlung mit  $\beta$ -Blockern (z. B. Propranolol) aufgrund eigener bronchienverengender Wirkungen zu einer verstärkten Verengung der Bronchien kommen.

Die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika (Schmerzmittel/Arzneimittel zur Behandlung von Rheuma) [z. B. Indometacin] kann die bronchienverengende Wirkung von Methacholinchlorid verstärken.

Anticholinergika (Mittel, die die Wirkung von Acetylcholin vermindern) [z. B. Atropinsulfat, Ipratropiumbromid] vermindern die Wirkung von Methacholinchlorid. Ebenfalls können tricyclische Antidepressiva (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen) und Neuroleptika (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen) [z. B. Promethazin] aufgrund ihres anticholinergen Effektes die Wirkung von Methacholinchlorid vermindern.

Die nikotinartigen Effekte von Methacholinchlorid werden durch Hexamethonium und ähnliche Substanzen, die Wirkungen an der Skelettmuskulatur durch Tubocurarin und andere kompetitive Substanzen gehemmt.

$H_1$ -Antihistaminika, Calcium-Antagonisten (z. B. Nifedipin), Theophyllin,  $\beta_2$ -Sympathomimetika, Leukotrienantagonisten, entzündungshemmend wirksame Substanzen wie Corticoide sowie die Mastzellen stabilisierende Substanzen wie Nedocromil und Cromoglicinsäure kön-

nen die bronchienverengende Wirkung von Methacholinchlorid abschwächen.

#### Hinweis für die Durchführung des Provokationstests

Vor einem Provokationstest muss die Anwendung von folgenden Arzneimitteln, die die Provokation stark abschwächen bzw. verstärken können, während der nachstehenden Zeitspannen ausgesetzt sein:

| Abschwächend wirkende Stoffe                                                                | Zeitraum der Karenz |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| $\beta_2$ -Sympathomimetika inhalativ<br>- kurz- und mittellang wirksame<br>- lang wirksame | 8-12 h<br>24 h      |
| $\beta_2$ -Sympathomimetika oral                                                            | 12 h                |
| Parasympatholytika inhalativ                                                                | 12 h                |
| Theophyllin                                                                                 | 48 h                |
| Antihistaminika                                                                             | 48 h                |
| Corticoide<br>- oral<br>- inhalativ                                                         | 2 Wochen<br>12 h    |
| Leukotrienantagonisten                                                                      | 24 h                |
| Dinatriumcromoglycat (DNCG)                                                                 | 48 h                |
| Ketotifen                                                                                   | 48 h                |
| Nedocromil-Natrium                                                                          | 48 h                |
|                                                                                             |                     |
| Verstärkend wirkende Stoffe                                                                 | Zeitraum der Karenz |
| $\beta$ -Blocker                                                                            | 12 h                |
| Parasympathomimetika                                                                        | 12 h                |

Antiallergische Nasensprays und Augentropfen sollten mindestens 12 Stunden vor dem Provokationstest abgesetzt werden.

Rauchen, Infekte der Atemwege, virale oder allergische Rhinitis können falsch-positive Testergebnisse hervorgerufen!

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Auf eine Anwendung während der Schwangerschaft ist zu verzichten, da mögliche Auswirkungen auf die intrauterine Entwicklung in Tierversuchen nicht ausreichend untersucht sind und keine Erfahrungen bei Schwangeren vorliegen. Eine unzureichende Sauerstoffversorgung während der Schwangerschaft kann beim Kind zu Schädigungen führen.

Es ist nicht bekannt, ob Methacholinchlorid in die Muttermilch übertritt. Die Anwendung während der Stillzeit sollte unter individueller Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Provokit 0,33 % kann auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten

ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### **Provokit 0,33 % enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Anwendung, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Provokit 0,33 % anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Provokit 0,33 % soll nur unter Verwendung eines geeigneten Testgerätes, welches ein Provokationsprotokoll mit nur einer Konzentration der Inhalationslösung ermöglicht, angewendet werden (z. B. Pari Provocation Test II). Es ist die Gebrauchsinformation zu diesem Testgerät zu beachten.

#### Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung

Mit Hilfe einer sterilen (keimfreien) Einmalspritze werden die 10 ml Wasser für Injektionszwecke aus der Durchstechflasche B in die Methacholinchlorid enthaltende Durchstechflasche A überführt. Nach mehrmaligem Schütteln ist der Wirkstoff aufgelöst und die inhalationsfertige Lösung liegt vor. Sie enthält 0,33 % Methacholinchlorid.

Der Verschluss der Durchstechflasche A darf nicht geöffnet werden!

Das entsprechende Volumen der inhalationsfertigen Lösung (z. B. 6-8 ml bei Verwendung von Pari Provocation Test II) wird mit Hilfe einer sterilen Einmalspritze aus der Durchstechflasche A entnommen. Die Lösung zur Inhalation soll Raumtemperatur haben.

#### 5-Stufen-Provokationstest mit Provokit 0,33 % nach der Reservoirmethode am Beispiel des Testgerätes Pari Provocation Test II

Der Provokationstest wird nach der Reservoirmethode mit dem entsprechenden Testgerät durchgeführt. Hierbei wird mit einem maximal 10 Liter fassenden Reservoirbeutel (siehe Gebrauchsanweisung des Testgerätes) mittels eines Verneblers die vorschriftsmäßig hergestellte Methacholinchlorid-Lösung in ein Aerosol überführt. Die Volumenschaltuhr des Verneblers wird auf 0,5 Liter eingestellt. Vor dem ersten Inhalationsvorgang muss 1 Minute gewartet werden, damit große Partikel an der Beutelwand sedimentieren können.

Die einzelnen Provokationsstufen ergeben sich durch die Steigerung des Beutelvolumens (siehe Dosierungsschema).

Weitere Einzelheiten zur Bedienung des Provokationsgerätes sind der Gebrauchsanweisung zu diesem Gerät zu entnehmen.

### Physikalische Daten zu Pari Provocation Test II

Betriebsdruck: 1,4 bar, Flow: 5,0 l/min, Aerosol-Output: 93 mg/10l Beutelfüllung, mittlerer aerodynamischer Massendurchmesser (MMAD): 2,1 µm, Anteil an Tröpfchen mit einem Durchmesser unter 2 µm: 65 %, Anteil an Tröpfchen mit einem Durchmesser unter 5 µm: 98 %.

### Dosierungsschema des 5-Stufen-Provokationstests mit Provokit 0,33 % unter Verwendung des nach der Reservoirmethode arbeitenden Testgerätes Pari Provocation Test II

| Stufe | Beutelvolumen (l) | Konzentration der Inhalationslösung (%) | Vernebelte Menge Methacholin-chlorid* (µg) | Kumulative Menge Methacholin-chlorid * (µg) |
|-------|-------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1     | 0,5               | 0,33                                    | 15,2                                       | 15,2                                        |
| 2     | 1                 | 0,33                                    | 30,4                                       | 45,6                                        |
| 3     | 2                 | 0,33                                    | 60,7                                       | 106,3                                       |
| 4     | 4                 | 0,33                                    | 121,4                                      | 227,7                                       |
| 5     | 8                 | 0,33                                    | 242,9                                      | 470,6                                       |

\* Zur Berechnung der intrabronchial deponierten Menge Methacholinchlorid muss die angegebene vernebelte Menge mit 0,8 multipliziert werden.

### Inhalation

Bei der Inhalation aus dem Beutel sollte die Einatmung mit tiefen Atemzügen entsprechend einem langsamen inspiratorischen Vitalkapazitätsmanöver (Einatmung der maximalen Luftmenge) angestrebt werden (Dauer > 5 sec).

Bei unkooperativen Patienten und Kindern sollten vertiefte Atemzüge angestrebt werden.

Alternativ kann Spontanatmung angewendet werden, wobei hier, um eine gute Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, eine minimale Inhalationszeit von 2 Minuten pro Provokationsstufe eingehalten werden muss.

Die Inhalation sollte jeweils bis zum Entleeren des Beutels erfolgen.

Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Provokationsstufen sollten konstant jeweils 5 Minuten betragen.

Bei jeder Provokationsstufe werden nach Inhalation des jeweiligen Beutelvolumens die folgenden Lungenfunktionswerte gemessen:

- die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$  = Luftvolumen, das nach einer maximal möglichen Einatmung innerhalb einer Sekunde maximal ausgeatmet werden kann) und
- der Atemwegswiderstand ( $R_{aw}$ ).

### Kriterium für einen positiven inhalativen Provokationstest ist einer der folgenden Parameter

| Parameter | Erwachsene                             | Kinder |
|-----------|----------------------------------------|--------|
| $FEV_1$   | - 20 %                                 | - 20 % |
| $R_{aw}$  | +100 % (und > 0,6 kPa <sup>-1</sup> s) | +100 % |
| $sR_{aw}$ | +100 % (und > 2,0 kPas)                | +100 % |

|           |        |        |
|-----------|--------|--------|
| $sG_{aw}$ | - 40 % | - 40 % |
| PEF       | - 25 % | - 20 % |

$FEV_1$ : Einsekundenkapazität

$R_{aw}$ : Atemwegswiderstand

$sR_{aw}$ : spezif. Atemwegswiderstand

$sG_{aw}$ : spezif. Atemwegsleitfähigkeit (Conductance)

PEF: Spitzenfluss bei der Ausatmung

### Maßnahme nach der Provokation

Bronchospasmolyse (Lösung der Verkrampfung der Bronchialmuskeln) mit einem Dosieraerosol, das ein  $\beta_2$ -Sympathomimetikum enthält.

### Auswertung

Zur Einstufung der bronchialen Hyperreagibilität wird für die Reservoirmethode folgende Einteilung empfohlen:

#### Positives Ergebnis

- bei Stufe 1 und 2: hochgradige bronchiale Hyperreagibilität
- bei Stufe 3 und 4: mittelgradige bronchiale Hyperreagibilität
- bei Stufe 5: geringgradige bronchiale Hyperreagibilität
- bei der fakultativen Stufe 6: Grenzbefund

### Kriterien, die grundsätzlich einen vorzeitigen Abbruch des Provokationstests erforderlich machen

Bei Eintreten eines oder mehrerer der nachstehenden Symptome während des Provokationstests muss der Test unverzüglich abgebrochen werden:

- Angina pectoris
- auftretende Herzrhythmusstörungen (z. B. absolute Tachyarrhythmie = Störung der Herzschlagfolge vom schnellen Typ)
- arterielle Hypertension (Bluthochdruck)
- klinische Zeichen eines Sauerstoffmangels (Hypoxämie, Zyanose)
- starke Atemnot
- sehr starker Hustenreiz
- sehr starker Würgereiz
- stärkere systemische Nebenwirkungen (z. B. Hypotension = niedriger Blutdruck)

### Wenn Sie eine größere Menge von Provokit 0,33 % angewendet haben, als Sie sollten

Provokit 0,33 % darf nur zur Inhalation verwendet werden. Nach nicht bestimmungsgemäßer oraler oder parenteraler Anwendung können folgende unerwünschte Reaktionen auftreten: Übelkeit, Erbrechen, infrasternale (unterhalb des Brustbeins liegende) Schmerzen oder infrasternaler Druck, Hypotonie (niedriger Blutdruck), Bewusstlosigkeit und kurzzeitiger Herzblock.

Bei Krankheitszeichen, die das Herz-Kreislauf-System oder die Atemwege (Verengung der Bronchien) betreffen, sind 0,5 - 1,0 mg (Erwachsene) bzw. 10 µg/kg Körpergewicht (Kinder) Atropinsulfat intravenös oder intramuskulär oder 0,1 - 1,0 mg Adrenalin subkutan (unter die Haut) zu injizieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

---

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

---

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nach der inhalativen Verabreichung von Provokit 0,33 % gemäß der empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung können folgende unerwünschte Reaktionen auftreten:

**Selten:** kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen  
Irritationen (Reizung) des Rachenraums, Juckreiz, Dyspnoe (Atemnot), Husten, Giemen (ein bestimmtes Geräusch beim Ausatmen), Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Flushing (plötzlich auftretende heftige Hautrötung), Brustenge, Steigerung des Speichelflusses, Abfall des diastolischen (= unterer Wert) Blutdrucks, Tachykardie (Steigerung der Herzschlagfolge) und bitterer Geschmack.

**Sehr selten:** kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen  
Pneumothorax (Luft zwischen den beiden Schichten des Brustfells), Durchfall, Magen-Darmbeschwerden, vermehrter Harndrang.  
Der Patient ist aufgefordert, dem Arzt oder Apotheker jede Nebenwirkung mitzuteilen, die in der Gebrauchsinformation nicht aufgeführt ist.

### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

---

## 5. Wie ist Provokit 0,33 % aufzubewahren?

---

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfall-

datum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken).

Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter [www.bfarm.de/arzneimittel-entsorgung](http://www.bfarm.de/arzneimittel-entsorgung).

### Haltbarkeit

Die gebrauchsfertige Lösung sollte immer frisch kurz vor Anwendung zubereitet werden. Wenn dies ausnahmsweise nicht möglich ist, ist die gebrauchsfertige Lösung bei Aufbewahrung im Kühlschrank bei 4 °C bis 8 °C bis zu 48 Stunden chemisch und physikalisch stabil.

### Aufbewahrungsbedingungen

Arzneimittel im unversehrten Behältnis nicht über 25 °C lagern.

Nach Rekonstitution: siehe Abschnitt „Haltbarkeit“

---

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

---

### Was Provokit 0,33 % enthält

#### Durchstechflasche A (rot)

- Der Wirkstoff ist: Methacholinchlorid  
Jede Durchstechflasche A (rot) mit 83,4 mg Pulver enthält 33 mg Methacholinchlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.),  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O

#### Durchstechflasche B (blau)

Jede Durchstechflasche B (blau) mit 10 ml Lösungsmittel enthält 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Provokit 0,33 % aussieht und Inhalt der Packung

Provokit 0,33 % enthält in Durchstechflasche A (rot) ein weißes kristallines Pulver und in Durchstechflasche B (blau) eine klare farblose Lösung. Die Durchstechflaschen zu 10 ml bestehen aus farblosem Glas mit Stopfen und Abreißkappe.

Packung(en) mit 1 (10, 50) Durchstechflasche(n) zu 83,4 mg Pulver und 1 (10, 50) Durchstechflasche(n) zu 10 ml Lösungsmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlin

Deutschland  
Tel.: + 49 30 71094-4200  
Fax: + 49 30 71094-4250

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2021.**

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

## **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diagnostika; Andere Diagnostika

ATC-Code: V04CX03

Als  $\beta$ -Methyl-Derivat des Acetylcholins ist Methacholinchlorid ein Parasympathomimetikum, das vorwiegend durch direkte Stimulierung der cholinergen Rezeptoren wirkt und dadurch seine Wirkung auf das Bronchialsystem ausübt.

Im Vergleich mit Acetylcholin zeigt Methacholinchlorid hauptsächlich muskarinartige Wirkungen und nur relativ geringfügige nikotinartige Effekte sowie eine deutlich längere Wirkungsdauer aufgrund der langsameren Hydrolyse durch die Acetylcholinesterase und seiner Unempfindlichkeit gegenüber unspezifischen Cholinesterasen. Die sich einstellende Kumulation wird in dem Mehrstufen-Provokationstest zur Bestimmung der bronchialen Hyperreaktivität ausgenutzt.

Aufgrund der nach inhalativer Applikation relativ selektiven bronchokonstriktorischen Wirkung sind die kardiovaskulären Effekte gering.

### **Pharmakokinetische Eigenschaften**

Methacholinchlorid wird enteral resorbiert. Es ist nach oraler Gabe im Verhältnis zur parenteralen Gabe wirksamer als Acetylcholin. So senkte es den Blutdruck beim anästhesierten Kaninchen bei intraduodenaler Gabe von 50 mg/kg in äquivalenter Weise wie 0,2 mg/kg s.c. oder 0,002 mg/kg i.v., während Acetylcholin für den gleichen Effekt i. v. in gleicher Dosis, intraduodenal jedoch in einer Dosis von 1000 mg/kg gegeben werden musste.

Aufgrund der systemischen Wirkungen, die bei inhalativer Applikation von hohen Dosen Methacholinchlorid ausgelöst werden, ist auch von einer Resorption der Substanz über die Bronchialschleimhäute auszugehen.

Methacholinchlorid wird von der Acetylcholinesterase beträchtlich langsamer als Acetylcholin abgebaut und ist fast völlig resistent gegenüber der Hydrolyse durch die unspezifische Cholinesterase oder Butyrylcholinesterase. Daher hat es im Verhältnis zu Acetylcholin eine verlängerte Wirkungsdauer.

Die Dauer der bronchokonstriktorischen Wirkung war in Tierversuchen an Schafen abhängig von der Intensität der bronchialen Durchblutung. Dagegen hatte weder die Konzentration von Methacholinchlorid noch das Ausmaß

des Atemwegswiderstands einen Einfluss auf die Dauer der Bronchokonstriktion.

Beim Menschen hält nach bronchialer Provokation mit Methacholinchlorid der bronchokonstriktorische Effekt ca. 1,5 bis 2 Stunden an. Nach diesem Zeitraum lassen sich für alle Lungenfunktionsparameter wieder Basalwerte messen.

Bei einem Patienten bzw. Probanden darf innerhalb von 24 Stunden der Provokationstest jeweils nur einmal durchgeführt werden.

Wiederholte Provokationen im Abstand von 6 Stunden führen zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf Methacholinchlorid (Tachyphylaxie).

In täglichen Abständen wiederholte Provokationstests mit Methacholinchlorid verändern nicht die Ansprechbarkeit auf Methacholinchlorid.

Eine Studie mit 10 Patienten mit leichtem Asthma, bei denen über 5 Tage alle 24 Stunden ein Provokationstest mit Methacholinchlorid durchgeführt wurde, zeigte, dass während der 5 Studientage keine signifikanten Abweichungen der FEV<sub>1</sub>-Werte sichtbar wurden. Somit unterliegt der bronchokonstriktorische Effekt des Methacholinchlorids keiner Toleranzentwicklung.

Aufgrund der quartären Ammoniumgruppe überwindet Methacholinchlorid nur schwer die Blut-Hirn-Schranke. Es ist nicht bekannt, ob Methacholinchlorid in die Muttermilch übergeht oder die Plazentaschranke passiert.

## **Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Akute Toxizität

Studien mit Methacholinchlorid an Mäusen und Ratten zur Bestimmung der LD<sub>50</sub> ergaben folgende Werte:

| Spezies | Applikationsart | LD <sub>50</sub> (mg/kg KG) |
|---------|-----------------|-----------------------------|
| Maus    | i. v.           | 15 mg/kg                    |
| Maus    | s.c.            | 90 mg/kg                    |
| Maus    | p. o.           | 1100 mg/kg                  |
| Ratte   | i. v.           | 20 mg/kg                    |
| Ratte   | s.c.            | 75 mg/kg                    |
| Ratte   | p. o.           | 750 mg/kg                   |

Siehe auch Abschnitt 3 "Wenn Sie eine größere Menge von Provokit 0,33 % angewendet haben, als Sie sollten".

### Chronische Toxizität

Untersuchungen an Hunden (10 - 50 mg/d s.c.) über 2 bis 194 Tage führten zu cholinergen Reaktionen, die bei fast allen Tieren zum Tode führten.

Untersuchungen an Affen mit inhalativer Verabreichung von Methacholinchlorid über 7 Tage (0,02; 0,08; 0,4 mg/kg/d) führten dosisabhängig zur erwarteten Bronchokonstriktion. Die Tiere zeigten über 9 Wochen nach Exposition eine Erhöhung des Atemwegswiderstands.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro-Untersuchungen auf mutagene Eigenschaften von Methacholinchlorid ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Langzeitstudien am Tier bezüglich einer kanzerogenen Wirkung von Methacholinchlorid liegen nicht vor.

#### Reproduktionstoxizität

Embryotoxische Wirkungen ohne Anzeichen von Teratogenität wurden bei Ratten in einem Dosisbereich beobachtet, in dem auch maternale Toxizität auftrat (> 75 mg/kg/d). Es liegen keine Untersuchungen zum fetotoxischen Potential vor.

Eine Fertilitätsprüfung wurde nicht durchgeführt, da angesichts der kurzen Expositionszeit und der im Allgemeinen seltenen Anwendung keine Beeinträchtigung des Reproduktionsvermögens zu erwarten ist.

#### **VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig