

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Provocholine 100 mg poeder voor verneveloplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon van 20 ml bevat 100 mg methacholinechloride.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor verneveloplossing.
Wit of gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Provocholine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen (5 jaar en ouder) die reproduceerbare spirometrie uit kunnen voeren voor de diagnose van niet-specifieke bronchiale luchtweghyperreactiviteit die geen klinisch bewezen astma hebben, maar die een klinische voorgeschiedenis hebben die wijst op de aandoening en met een normale spirometrie (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen (5 jaar en ouder):

Provocholine wordt alleen toegediend als oplossing voor inhalatie.

Voordat met een Provocholine-provocatietest wordt begonnen, moet een spirometrie ter bepaling van de uitgangswaarde worden uitgevoerd. Een patiënt mag de test alleen ondergaan als hij of zij een FEV₁ (geforceerd expiratoir volume in 1 seconde)-uitgangswaarde heeft die groter is dan of gelijk is aan 60% van de voorspelde waarde (bij volwassenen en kinderen) en groter is dan of gelijk is aan 1,5 l (bij volwassenen).

Bij aanvang van de Provocholine-provocatietest en voorafgaand aan verneveling met Provocholine, moet de FEV₁ worden gemeten na blootstelling aan verneveld verdunningsmiddel (FEV₁ na verdunning). De methacholine-provocatietest wordt als positief beschouwd als er een FEV₁-reductie van 20% of meer is ten opzichte van FEV₁ met het aanbevolen verdunningsmiddel. De test moet op dat moment worden gestopt. De reductiewaarde moet worden berekend en geregistreerd voordat de test met Provocholine wordt gestart.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Provocholine bij kinderen onder de 5 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Aanwijzingen voor reconstitutie en verdunning voorafgaand aan de toediening

Opmerking: inhaleer het poeder niet. Hanteer dit product niet als u lijdt aan astma of allergieën. Alle verdunningen moeten worden gemaakt met een 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie, waarbij lege, steriele glazen type I-flacons van borosilicaat gebruikt moeten worden. Schud na het toevoegen van de natriumchlorideoplossing elke flacon totdat een heldere oplossing ontstaat.

Bereiding van seriële verdunningen:

Raadpleeg Tabel 1A en Tabel 1B voor de bereiding van seriële verdunningen van Provocholine voor respectievelijk verdubbeling van concentraties/doseringen en verviervoudiging van concentraties/doseringen.

Tabel 1A: Bereiding van seriële verdunningen met een enkele flacon Provocholine-poeder (100 mg) voor verneveloplossing (methacholinechloride) - verdubbeling van concentraties of doseringen.

Neem	VOEG 0,9% NATRIUMCHLORIDE TOE	Provocholine- concentratie	Dosis Provocholine*
100 mg Provocholine	6,25 ml	16 mg/ml (A)	380 mcg
3 ml van verdunning A	3 ml	8 mg/ml (B)	190 mcg
3 ml van verdunning B	3 ml	4 mg/ml (C)	95 mcg
3 ml van verdunning C	3 ml	2 mg/ml (D)	47,5 mcg
3 ml van verdunning D	3 ml	1 mg/ml (E)	23,75 mcg
3 ml van verdunning E	3 ml	0,5 mg/ml (F)	11,875 mcg
3 ml van verdunning F	3 ml	0,25 mg/ml (G)	5,938 mcg
3 ml van verdunning G	3 ml	0,125 mg/ml (H)	2,969 mcg
3 ml van verdunning H	3 ml	0,0625 mg/ml (I)	1,484 mcg
3 ml van verdunning I	3 ml	0,0312 mg/ml (J)	0,742 mcg

* De dosis Provocholine die overeenkomt met elke Provocholine-concentratie werd bepaald op basis van de dosis die werd afgegeven door de Engelse Wright-vernevelaar gedurende een verneveling van twee (2) minuten met droge perslucht om de vernevelaar van kracht te voorzien, met een drukregelaar ingesteld op 50 lb/in² om een output te produceren binnen 10% van 0,13 ml·min⁻¹ (of g·min⁻¹) (gravimetrisch gemeten). De Engelse Wright-vernevelaar genereert aerodynamische deeltjes met een massamediane aerodynamische diameter (MMD) van tussen de 1,0 en 1,5 micrometer. Vernevelaars met een MMD tussen 1,0 en 3,6 µm hebben geen invloed op de respons. Andere geschikte vernevelaars kunnen worden gebruikt zolang de output van het apparaat en de deeltjesgrootte worden gekarakteriseerd (of het is bekend dat de vernevelaar aerosol met een MMD tussen 1,0 en 3,6 µm afgeeft) en de dosis wordt berekend (zie Wijze van toediening).

Tabel 1B: Bereiding van seriële verdunningen met een enkele flacon Provocholine-poeder (100 mg) voor verneveloplossing (methacholinechloride) - verviervoudiging van concentraties of doseringen.

Neem	VOEG 0,9% NATRIUMCHLORIDE TOE	Provocholine- concentratie	Dosis Provocholine*
100 mg Provocholine	6,25 ml	16 mg/ml (A)	380 mcg
3 ml van verdunning A	9 ml	4 mg/ml (B)	95 mcg
3 ml van verdunning B	9 ml	1 mg/ml (C)	23,75 mcg
3 ml van verdunning C	9 ml	0,25 mg/ml (D)	5,938 mcg
3 ml van verdunning D	9 ml	0,0625 mg/ml (E)	1,484 mcg

* De dosis Provocholine die overeenkomt met elke Provocholine-concentratie werd bepaald op basis van de dosis die werd afgegeven door de Engelse Wright-vernevelaar gedurende een verneveling van twee (2) minuten met droge perslucht om de vernevelaar van stroom te voorzien, met een drukregelaar ingesteld op 50 lb/in² om een output te produceren binnen 10% van 0,13 ml·min⁻¹ (of g·min⁻¹) (gravimetrisch gemeten). De Engelse Wright-vernevelaar genereert aerodynamische deeltjes met een massamediane aerodynamische diameter (MMD) van tussen de 1,0 en 1,5 micrometer. Vernevelaars met een MMD tussen 1,0 en 3,6 µm hebben geen invloed op de respons. Andere geschikte vernevelaars kunnen worden gebruikt zolang de output van het apparaat en de deeltjesgrootte worden gekarakteriseerd (of het is bekend dat de vernevelaar aerosol met een MMD tussen 1,0 en 3,6 µm afgeeft) en de dosis wordt berekend (zie Wijze van toediening).

Gebruik een steriel hydrofiel bacterieel retentiefilter met een poriëgrootte van 0,22 µm (Millex GV® 0,22 µm) bij het overbrengen van de oplossing van elke flacon (minimaal 2 ml) naar de vernevelaar.

Wijze van toediening

De test mag alleen worden uitgevoerd onder toezicht van een medisch specialist. Dit moet een arts zijn die bekend is met alle aspecten van de methacholine-provocatietest, zie rubriek 4.4.

1. Toediening

Voor klinische testen wordt een verviervoudiging in dosering aanbevolen, maar als methacholine-provocatietesten worden toegepast om na een behandeling veranderingen in de luchtwegreactiviteit te bepalen bij patiënten waarvan bekend is dat ze astma hebben, zal het gebruik van dubbele doseringen nauwkeurigere PD₂₀-waarden opleveren.

2. Ademhalingscyclusmethode:

Voor klinische onderzoeken die werden uitgevoerd met Provocholine met behulp van de ademhalingscyclusmethode, werd de tegenwoordig verouderde Engelse Wright-vernevelaar gebruikt met droge perslucht om de vernevelaar van kracht te voorzien, met een drukregelaar ingesteld op 50 lb/in² om een output te produceren binnen 10% van 0,13 ml·min⁻¹ (of g·min⁻¹) (gravimetrisch gemeten) en een vernevelingstijd van twee (2) minuten. De Engelse Wright-vernevelaar genereert aerodynamische deeltjes met een massamediane aerodynamische diameter (MMD) van tussen de 1,0 en 1,5 micrometer. Een MMD tussen 1,0 en 3,6 µm is acceptabel.

De volgende ademhalingscyclusmethode is gebaseerd op het gebruik van de tegenwoordig beschikbare Hudson RCI® MicroMist®-vernevelaar voor klein volume, die droge perslucht gebruikt om de vernevelaar van stroom te voorzien, met een drukregelaar van 50 lb/in² (psi) en een

stroomregelaar met een stroomsnelheid van 4,5 l/min (liter per minuut) met een vernevelingstijd van **één (1) minuut**.

- Onder deze omstandigheden was de output van het apparaat binnen 10% van 0,13 ml·min⁻¹ (of g·min⁻¹) (gravimetrisch gemeten) vergelijkbaar met de omstandigheden van de Engelse Wright-vernevelaar die in de klinische onderzoeken werden gebruikt.
- De gemeten MMD bleek 3,4 µm te zijn, d.w.z. binnen het aanvaardbare MMD-bereik van 1,0 – 3,6 µm.
- Met behulp van de Hudson RCI[®] MicroMist[®]-vernevelaar voor klein volume was de afgegeven dosis van de inadembare fractie voor de 16 mg/ml Provocholine-oplossing ongeveer 380 mcg, dezelfde dosis als die wordt weergegeven in Tabel 1A en Tabel 1B.

1. Gebruik de Hudson RCI[®] MicroMist[®]-vernevelaar voor klein volume en droge perslucht om de vernevelaar van stroom te voorzien.
2. Zuig met een spuit van 3 ml en naald 2-3 ml van het verdunningsmiddel (0,9% natriumchloride) op en plaats dit in de flacon met vernevelaar. Bevestig de vernevelaar en de benodigde slangen aan de droge persluchtbron.
3. Op dat moment moet de patiënt worden verteld dat daaropvolgende aerosolen lichte hoest, beklemd gevoel op de borst of kortademigheid kunnen veroorzaken. Vertel de patiënt dat als deze symptomen onaangenaam worden, het gezichtsmasker of mondstuk moet worden verwijderd en dat hij of zij onmiddellijk moet ophouden met het inademen van de aerosolen. Probeer niet te suggereren dat deze symptomen zich zeker zullen ontwikkelen, omdat de suggestie alleen al de FEV₁ kan verlagen. Onthoud dat de perceptie van vernauwing van de luchtwegen aanzienlijk kan variëren tussen personen. Daarom is het raadzaam om goed op te letten door te kijken en te luisteren naar andere tekenen zoals een piepende ademhaling en een veranderd ademhalingspatroon. Instructies om te stoppen met het inademen van de aerosolen als de symptomen vervelend worden, moeten voor elke dosis worden herhaald.
4. Instrueer de patiënt om zich te ontspannen en gedurende 1 minuut rustig de aerosolen (ademhalingscyclusmethode) in te ademen.
5. Plaats het gezichtsmasker losjes over de neus en mond of het mondstuk in de mond (met een neusklem) van de patiënt. De vernevelaar moet verticaal worden gehouden. De patiënt moet de vernevelaar vasthouden om te voorkomen dat de oplossing opwarmt en daardoor de output verandert.
6. Stel de drukregelaar in op 50 lb/in² (psi) en start de vernevelaar door de stroomregelaar in te stellen op een stroomsnelheid van 4,5 l/min. Start onmiddellijk de stopwatch.
7. Schakel na exact één minuut de vernevelaar en de flowmeter uit, verwijder het gezichtsmasker of mondstuk van de patiënt en voer de rest van de oplossing in de vernevelaar af.

Meet de FEV₁ 30 en 90 seconden na het einde van de inademing. Deze waarden kunnen bij omgevingstemperatuur (spirometer) verzadigde druk (ATPS) worden gemeten. Als de FEV₁ na verdunningsmiddel met 20% of meer daalt ten opzichte van de gemiddelde FEV₁ bij uitgangswaarde, geef dan geen verdere inhalaties en ga verder met stap 10. Als de FEV₁ na verdunning met minder dan 20% daalt, ga dan verder met stap 8.

8. De dosis/concentratie van de eerste aerosol van Provocholine voor de methacholine-provocatietest is ofwel 1,484 mcg/0,0626 mg/ml (voor viervoudige dosering) of 0,742 mcg/0,0312 mg/ml (bij verdubbeling van de dosering). Volgende doseringen worden gegeven met tussenpozen van 5 minuten bij verdubbeling of verviervoudiging van doseringen/concentraties volgens doseringsverhogingen beschreven in Tabel 1 A of Tabel 1 B.

9. Herhaal stap 1 tot en met 8 met elke verhoging van de dosis/concentratie Provocholine totdat de FEV₁ met 20% of meer is gedaald ten opzichte van de FEV₁ na verdunning, of tot de hoogste dosis/concentratie in Tabel 1A of Tabel 1B is gegeven. Geef op dat moment geen verdere aerosolen of Provocholine. Noteer de laatste en voorlaatste dosis Provocholine voordat u de inhalaties stopzet.
10. Geef de patiënt nadat de test is voltooid 2 puffjes van een bèta-agonist. Wacht 10 minuten en meet de FEV₁ en VC (vitale capaciteit). Patiënten mogen het laboratorium niet verlaten voordat hun FEV₁ opnieuw binnen 90% van de uitgangswaarde is teruggekeerd.

Na testen met Provocholine kan een bèta-agonist worden toegediend om de terugkeer naar de FEV₁-uitgangswaarde te versnellen en om het ongemak voor de patiënt te verlichten. Bij de meerderheid van de patiënten keert de normale longfunctie binnen 5 minuten na toediening van een bronchusverwijder of binnen 30 - 45 minuten zonder bronchusverwijder terug.

De technische norm van de European Respiratory Society (ERS) voor bronchiale provocatietesten bepaalt dat andere geschikte vernevelaars mogen worden gebruikt zolang de output van het apparaat en de deeltjesgrootte worden gekarakteriseerd om de berekening van de dosis mogelijk te maken. Kennis van het apparaat met betrekking tot de output van het apparaat per minuut, de verdeling van de deeltjesgrootte, de tijd van de ademhalingscyclus en de verhouding van de inademingstijd tot de totale ademhalingstijd zullen de berekening van de Provocholine-dosis mogelijk maken.

Vervangende vernevelaars met verschillende kenmerken (outputsnelheid en verdeling van de deeltjesgrootte) zouden naar verwachting een andere dosis methacholine opleveren bij dezelfde oplossingsconcentratie.

Om de teststandaardisering te verbeteren en als het vernevelapparaat vervangen wordt, is het belangrijk om de hoeveelheid aerosol/reactie van de luchtwegen op methacholine te rapporteren wat betreft dosis/PD₂₀, en niet concentratie/PC₂₀ te melden.

Berekening en interpretatie van resultaten:

Ofwel de provocatieve dosis of de provocatieve concentratie, die een daling van 20% in FEV₁ (PD₂₀ of PC₂₀) veroorzaakt, kan worden berekend zoals hieronder beschreven:

1. Berekening van PD₂₀

Bereken de PD₂₀ als volgt:

$$PD20 = \text{antilog} \left[\log D1 + \frac{(\log D2 - \log D1)(20 - R1)}{(R2 - R1)} \right]$$

Waarbij:

D1 = voorlaatste dosis Provocholine (FEV₁-afname < 20%)

D2 = laatste dosis Provocholine (FEV₁-afname > 20%)

R1 = % FEV₁ afname na D1

R2 = % FEV₁ afname na D2

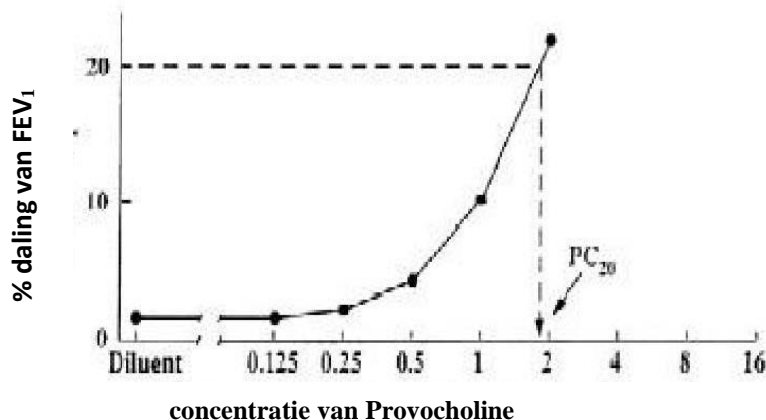
2. Berekening van PC₂₀

Met de ademhalingscyclusmethode kan het reactievermogen van de luchtwegen worden uitgedrukt als die

concentratie van Provocholine die een daling van de FEV₁ van 20% veroorzaakt (PC₂₀). De procentuele daling van de FEV₁ kan worden berekend met behulp van de gemiddelde FEV₁ bij uitgangswaarde, zoals hieronder weergegeven:

$$\% \text{ daling van FEV}_1 = \frac{\text{gemiddelde FEV}_1 \text{ bij uitgangswaarde} - \text{laagste FEV}_1 \text{ na-Provocholine}}{\text{gemiddelde FEV}_1 \text{ bij uitgangswaarde}} \times 100$$

% daling van FEV₁ wordt vervolgens uitgezet tegen de stijgende concentratie van Provocholine (logaritmische schaal). De PC₂₀ wordt verkregen door lineaire interpolatie tussen de laatste twee punten, zoals weergegeven in Figuur 1 hieronder.



Figuur 1: Berekening van PC₂₀

Als alternatief kan de PC₂₀ als volgt worden berekend:

$$PC_{20} = \text{antilog} \left[\log C1 + \frac{(\log C2 - \log C1)(20 - R1)}{(R2 - R1)} \right]$$

Waarbij:

C1 = voorlaatste concentratie (FEV₁-afname < 20%)

C2 = laatste concentratie (FEV₁-afname > 20%)

R1 = % daling FEV₁ na C1

R2 = % daling FEV₁ na C2

3. Interpretatie van resultaten

Een negatief (normaal) methacholine-provocatie resultaat wordt gedefinieerd als een FEV₁-afname van minder dan 20% nadat alle doseringen zijn toegediend (de technische ERS-norm voor bronchiale provocatietesten definieert ook een negatieve methacholine-provocatietest als een PD₂₀ > 380 mcg, PC₂₀ > 16 mg/ml).

4.3 Contra-indicaties

Provocholine is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere parasymphicomimetica.
- Bij kinderen jonger dan 5 jaar.
- Klinisch bewezen astma, een piepende ademhaling of bij resultaten op of onder de limiet van de uitgangswaarde van de respiratoire functietesten (patiënten met een FEV₁ met een uitgangswaarde van minder dan 60% van de voorspelde waarde (bij volwassenen en kinderen) en met een FEV₁-uitgangswaarde van minder dan 1,5 l (bij volwassenen).
- Patiënten behandeld met bètablokkers, aangezien de reactie op methacholinechloride kan worden benadrukt of verlengd en de patiënt mogelijk niet gemakkelijk reageert op de behandeling die wordt gebruikt voor het herstel van de ademhaling en verlichting van symptomen.
- Herhaalde toediening van Provocholine door inhalatie van hogere doseringen dan de dosis die op de dag van de diagnostische test is toegediend, is gecontra-indiceerd.
- Bradycardie.
- Bekend aorta-aneurysma.
- Myocardinfarct of beroerte in de afgelopen 3 maanden.
- Ongecontroleerde hypertensie.
- Patiënt met myasthenia gravis die wordt behandeld met cholinesteraseremmers.
- Recente oogoperatie of een risico op een verhoogde intracraniale druk
- Longembolie
- Zwangerschap
- Borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Om het veilige en effectieve gebruik van provocatietesten met Provocholine te garanderen, moeten patiënten worden geïnformeerd over de symptomen die kunnen optreden als gevolg van de testen en hoe ze hiermee om kunnen gaan.

Verkrijg een volledige klinische voorgeschiedenis van de ademhaling voordat u met de methacholine-provocatie begint, omdat bij zeer jonge of zeer oude patiënten of bij patiënten met chronische longziekten (cystische fibrose, sarcoïdose, tuberculose, chronische obstructieve longziekte) vals-positieve testresultaten kunnen optreden met methacholine bij andere aandoeningen van de luchtwegen, zoals na influenza, infecties van de bovenste luchtwegen of immunisaties. Provocatietesten kunnen positief zijn bij patiënten met allergische rhinitis zonder astma, bij rokers of bij patiënten die worden blootgesteld aan luchtverontreiniging.

Het is essentieel dat de uitgangswaarde van de spirometrie nauwkeurig is. Als de uitgangswaarde van de spirometrie niet nauwkeurig wordt uitgevoerd of gemeten en de initiële FEV₁ wordt onderschat, worden daaropvolgende dalingen na inhalatie van Provocholine-oplossingen mogelijk niet gedetecteerd, wat resulteert in een te hoge dosis en overmatige bronchoconstrictie.

Onaanvaardbare uitvoeringen van manoeuvres tijdens een methacholine-provocatietest kunnen vals-positieve resultaten opleveren.

Wijze van toediening

Provocholine mag alleen worden toegediend door inhalatie.

Patiënten

Toediening van Provocholine aan patiënten met epilepsie, hart- en vaatziekten, vagotonie, maagzweer, schildklieraandoeningen, urinewegobstructie of andere aandoeningen die nadelig kunnen worden beïnvloed door een cholinergisch middel, mag alleen worden uitgevoerd als de arts van mening is dat de risico-/batenverhouding positief is voor de patiënt.

Als gevolg van het toedienen van Provocholine kan ernstige bronchoconstrictie en een vermindering van de ademhalingsfunctie optreden. Patiënten met hyperreactiviteit van de luchtwegen kunnen bronchoconstrictie ervaren bij doseringen die zo laag zijn als 0,031 mg/ml. Als er ernstige bronchoconstrictie optreedt, moet deze onmiddellijk worden teruggedraaid door toediening van een snelwerkend geïnhaled bronchusverwijdend middel (bèta-agonist).

Personen die aan astma lijden, zijn merkbaar gevoeliger voor bronchoconstrictie die wordt veroorzaakt door methacholine dan gezonde personen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig astma.

Medisch personeel

De provocatietesten voor Provocholine mogen alleen worden uitgevoerd onder toezicht van een medisch specialist. Dit moet een arts zijn die bekend is met alle aspecten van de methacholine-provocatietesttechniek met inhalatie, alle contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen en het behandelen van ademhalingsfalen. De arts die verantwoordelijk is voor de test moet bereikbaar zijn tijdens de uitvoering en indien nodig onmiddellijk beschikbaar zijn. Als de arts de test zelf uitvoert, moet er indien nodig een andere persoon beschikbaar zijn om hem te helpen. De patiënt mag tijdens het testen nooit zonder toezicht worden achtergelaten. Noodapparatuur en medicatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn om acuut ademhalingsfalen te behandelen.

Laboratoriumpersoneel met astma of allergieën moet bijzonder voorzichtig zijn en de nodige maatregelen nemen bij het hanteren van het materiaal of bij het uitvoeren van testen bij patiënten, zie rubriek 6.6.

Pediatrische patiënten

Kinderen vertonen ook vaker positieve resultaten als gevolg van een niet-astmatische verhoogde luchtwegreactie. Daarom is het belangrijk dat artsen ervoor zorgen dat in deze context ook andere mogelijke aandoeningen van de luchtwegen worden beoordeeld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gelijktijdige behandeling van Provocholine en bètablokkers is gecontra-indiceerd, zie rubriek 4.3.

De volgende medicijnen in Tabel 2 voor de behandeling van astma remmen de reactie van de luchtwegen bij Provocholine. De behandeling met deze medicijnen moet worden onderbroken vanwege de duur van hun effect: bèta-agonisten, antimuscarinica en theofylline (zie onderstaande tabel voor meer informatie). De effecten van recentere nieuwe medicijnen zijn niet onderzocht, zie rubriek 4.4.

De methacholine-provocatietest mag alleen worden overwogen bij patiënten die regelmatig astmamedicatie gebruiken als de nauwkeurigheid van de diagnose twijfelachtig is. De methacholine-provocatietest moet worden uitgevoerd nadat de astmamedicatie onder toezicht is gestopt en op voorwaarde dat de normale spirometrie aanhoudt. Bij de interpretatie van testresultaten moet ook rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperreactie van de luchtwegen na het stopzetten van de behandeling van astma.

Tabel 2: Geneesmiddelen die de hyperreactiviteit van de luchtwegen kunnen verminderen en hun wachttijd.

Medicatie	Min. tijdsinterval van de laatste dosis
------------------	--

	tot de provocatietest (uren)
Kortwerkende bèta-agonist in conventionele geïnhaleerde doseringen (bijv. salbutamol 200 µg)	6
Langwerkende bèta-agonist (bijv. salmeterol)	36
Ultralangwerkende bèta-agonist (bijv. indacaterol, vilanterol, olodaterol)	48
Ipratropium (Atrovent 40 µg)	12
Langwerkende antimuscarinemiddelen	≥ 168
Orale theofylline	12-48

Cromonen, inhalatiecorticosteroiden en leukotrienmodificatoren hebben weinig of geen effect bij een enkele dosis en hoeven niet te worden onthouden voor het testen tenzij het de bedoeling is een ontstekingsremmend effect te verminderen; de duur van het effect na regelmatig gebruik is onzeker, maar een wachttijd van 4-8 weken is redelijk.

Normale porties cafeïne en cafeïnehoudende producten (bijv. chocolade) hebben geen klinisch significant effect. Het roken van tabak moet 1 uur voor de test worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn met methacholinechloride geen reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd. Het is niet bekend of methacholinechloride de foetus kan schaden bij toediening aan zwangere patiënten. Onvoldoende zuurstoftoevoer tijdens de zwangerschap kan schadelijk zijn voor het kind. Provocholine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of methacholinechloride in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of methacholinechloride de vruchtbaarheid beïnvloedt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Provocholine heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn geclassificeerd per systeem/orgaanklasse en als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen werden in verband gebracht met 153 provocatietesten met geïnhaleerde methacholinechloride.

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Niet bekend: hoofdpijn, duizeligheid

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum

Niet bekend: keelirritatie

Niet bekend: bronchoconstrictie

Niet bekend: bronchospasmen, beklemd gevoel op de borst, hoesten, piepende ademhaling

Aandoeningen van de huid- en onderhuid

Niet bekend: jeuk

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Provocholine wordt alleen toegediend door inhalatie. Bij orale toediening of toediening door injectie kan een overdosis methacholinechloride syncope veroorzaken, met een hartstilstand en bewustzijnsverlies. Ernstige toxische reacties moeten worden behandeld met 0,5 - 1 mg atropinesulfaat, intramusculair (IM) of intraveneus (IV) toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere diagnostische middelen, ATC-code: V04CX03.

Werkingsmechanisme

Methacholinechloride is het β -methyl derivaat van acetylcholine en verschilt hiervoornamelijk van door zijn lange duur en selectiviteit van werking. Bronchiale gladde spieren bevatten significante parasymphaticomimetische (cholinerge) innervatie.

De farmacologische basis voor de provocatietesten met methacholinechloride in oplossing is dat personen die aan astma lijden merkbaar gevoeliger zijn voor geïnduceerde bronchoconstrictie dan gezonde personen.

Bronchoconstrictie treedt op wanneer de nervus vagus wordt gestimuleerd en acetylcholine wordt vrijgegeven uit de zenuwuiteinden. Spierversnauwing is in wezen beperkt tot de plaats van afgifte, aangezien acetylcholine snel wordt omgezet door acetylcholinesterase.

Als er een chronische luchtstroombeperking is met een FEV₁/VC van < 70%, kan de test abnormaal zijn vanwege andere pathofysiologische oorzaken zoals bronchitis bij rokers, emfyseem of cystische fibrose.

Vergeleken met acetylcholine wordt methacholinechloride langzamer gehydrolyseerd door acetylcholinesterase, omdat het praktisch resistent is tegen inactivatie door niet-specifieke cholinesterase of

pseudocholinesterase.

Methacholinechloride heeft een sterke affiniteit voor muscarinereceptoren die een dominante rol spelen bij contractie van gladde spieren en heeft, in tegenstelling tot acetylcholine, een zwakke affiniteit voor nicotinereceptoren. Daarom heeft methacholinechloride een grotere selectiviteit vanwege zijn farmacologische werking voor bronchoconstrictie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De methacholine-provocatietest heeft als doel de hyperreactiviteit van de bronchiale luchtwegen te detecteren die zich kan voordoen in combinatie met andere ademhalingsaandoeningen, en is zelf geen diagnose van astma. De methacholine-provocatietest is echter het meest nuttig om een astma-diagnose uit te sluiten. Bij 1.500 astmapatiënten en 500 niet-astmapatiënten (zowel atopisch als niet-atopisch) had 90% van de astmapatiënten een middelmatige of zeer positieve respons op methacholinechloride. Minder dan 5% van de personen met allergieën of niet-atopische controlepersonen toonden een zeer positieve respons. 27% van de patiënten met allergieën had een negatieve respons vergeleken met 49% van de controlepersonen. Patiënten met allergieën en gezonde patiënten hadden een vergelijkbare incidentie van positieve reacties. 30% van de patiënten met allergieën had een gemiddeld positieve respons vergeleken met 18% van de gezonde patiënten met een familiegeschiedenis van astma en 8% van de controlepersonen met een gezonde familiegeschiedenis. Er werden verschillen waargenomen met gezonde proefpersonen die geen familiegeschiedenis van astma hadden.

Bij de astmapatiënten bepaalde de ernst van de astma de bronchiale gevoeligheid van de proefpersonen voor de provocatietesten met methacholine. De gevoeligheid varieerde van 100 tot enkele duizenden keren vergeleken met die van gezonde proefpersonen. Bij ex-astmapatiënten was het niveau van bronchoconstrictie echter ook gerelateerd aan de ernst van eerdere astmatische symptomen. De gemiddelde gevoeligheid van ex-astmatische proefpersonen was ongeveer een tiende vergeleken met die bij astmatische proefpersonen.

In populatiestudies varieert de prevalentie van hyperreactiviteit voor methacholinechloride van 8 tot 15%. Hoewel het gevoeligheidsniveau van astmapatiënten vergelijkbaar is met dat van niet-astmapatiënten, reageren astmapatiënten bij gemiddeld lagere doseringen. Minder gevoelige astmapatiënten hebben over het algemeen een matige, meer stabiele ziekte.

Een studie waarbij werd onderzocht of prostaglandinesynthese methacholinetolerantie veroorzaakt, toonde aan dat de verzwakking van het effect van methacholine bij herhaald testen niet uitsluitend te wijten is aan prostaglandinesynthese en gedeeltelijk andere mechanismen moet omvatten, zoals veranderingen in de methacholineafzetting, agonist-receptorinteracties, of post-receptor reacties. Bovendien kunnen prostaglandineremmers de respons op methacholine van de uitgangswaarde verhogen bij gezonde niet-astmatische proefpersonen.

Bij gebruik van een maximale methacholineconcentratie van 16 mg/ml in een onderzoek dat methacholine beoordeelde om door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie en een klinische diagnose van astma te voorspellen, waren er bij de deelnemers aan het onderzoek geen ernstige bijwerkingen aangetoond.

Pediatrische patiënten

Een studie evalueerde de gevoeligheid voor methacholine bij 166 jonge proefpersonen (gemiddelde leeftijd 10 jaar, bereik 5 tot 22 jaar) die normale spirometrie in rust hadden, maar die tekenen en symptomen vertoonden die wijzen op hyperreactiviteit van de lagere luchtwegen. Er werden negen concentraties methacholine van 0,075 tot 25 mg/ml gebruikt. De provocatietest bevestigde de ernst van de symptomen van astma die overeenkwam met de gevoeligheid voor methacholine. Bij kinderen die positief werden getest was de kans groter dat ze behandeling voor astma moesten krijgen tijdens de follow-up van 1 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De mate van systemische absorptie van methacholine na inhalatie bij mensen is onbekend vanwege het ontbreken van farmacokinetische gegevens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute en subacute toxiciteit bij inademing van methacholinechloride voor cynomolgus-apen werd beoordeeld door blootstelling van de dieren aan een methacholine-oplossing. Onderzoeken waarbij apen 7 dagen methacholinechloride (0,02, 0,08 en 0,4 mg/kg) inhaleerden, leidden tot de verwachte dosisafhankelijke bronchoconstrictie.

De acute respons werd gekenmerkt door veranderingen in de longfunctie na 2-3 minuten blootstelling en volledig herstel na 30 minuten na beëindiging van de blootstelling.

De subacute toxiciteit bij inademing van methacholine werd beoordeeld door eenmalige dagelijkse blootstelling aan aerosol van de apen aan gegradeerde doseringen methacholine gedurende 7 dagen. Er waren geen hematologische of biochemische veranderingen die konden worden toegeschreven aan blootstelling aan methacholine. Er werden ook geen behandelingsgerelateerde histopathologische veranderingen waargenomen bij blootgestelde dieren. Er werden veranderingen waargenomen in de mechanische kenmerken van de longen van de dieren die 7 dagen aan methacholine waren blootgesteld.

Er zijn geen gegevens over genotoxiciteit. Er zijn geen langdurige dierstudies naar het carcinogene effect van methacholinechloride uitgevoerd. Bovendien zijn er geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

- Niet-gereconstitueerde flacons (poeder): 3 jaar.
- Gereconstitueerde injectieflacons kunnen binnen 28 dagen worden bewaard en gebruikt, mits gekoeld bewaard (2°C-8°C). Gooi eventuele resten weg.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- Niet-gereconstitueerde flacons (poeder): voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Gereconstitueerde flacons: Gereconstitueerde en verdunde oplossingen van het geneesmiddel kunnen binnen 28 dagen worden bewaard en gebruikt, indien gekoeld (2°C-8°C) , gooi de rest weg.. (zie rubriek 6.3).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Provocholine wordt geleverd in een amberkleurige glazen type I-flacon met een inhoud van 20 ml die 100

