

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Provokit® 0,33 %

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche A (rot) mit 83,4 mg Pulver enthält:
33 mg Methacholinchlorid.

Liste der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

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

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Cholinester/Parasympathomimetikum/Diagnostikum. Diagnostik der bronchialen Hyperreaktivität.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Provokit® 0,33 % soll nur unter Verwendung des Testgerätes Pari Provocation Test II angewendet werden. Es ist auch die Gebrauchsinformation zu diesem Testgerät zu beachten.

Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung bei Verwendung des Testgerätes Pari Provocation Test II:

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!

Bei Verwendung des Testgerätes Pari Provocation Test II werden für den Provokationstest 6–8 ml inhalationsfertige Lösung benötigt. Diese 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:

Der Reservoirmethode wird nach der Reservoirmethode mit dem Testgerät Pari Provocation Test II durchgeführt. Hierbei wird mit einem maximal 10 Liter fassenden Reservoirbeutel mittels eines Verneblers die vorschrittsmäßig 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).

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 Methacholinchlorid* (µg)	Kumulative Menge Methacholinchlorid* (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.

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/10 l 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 %.

Inhalation

Bei der Inhalation aus dem Beutel sollte die Einatmung mit tiefen Atemzügen entsprechend einem langsamen inspiratorischen Vitalkapazitätsmanöver 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 (FEV₁ = Luftvolumen, das nach einer maximal möglichen Einatmung innerhalb einer Sekunde maximal ausgeatmet werden kann) und
- der Atemwegswiderstand (R_{aw}).

Siehe Tabelle unten

Maßnahme nach der Provokation

Bronchospasmyse (Lösung der Verkrampfung der Bronchialmuskeln) mit einem Dosieraerosol, das ein β₂-Sympathomimetikum enthält.

Auswertung

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

Positives Ergebnis

- bei Stufe 1 und 2: hochgradige bronchiale Hyperreaktivität
- bei Stufe 3 und 4: mittelgradige bronchiale Hyperreaktivität
- bei Stufe 5: geringgradige bronchiale Hyperreaktivität
- 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)
- arterielle Hypertension

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 · l ⁻¹ · s)	+ 100 %
sR _{aw}	+ 100 % (und > 2,0 kPa · s)	+ 100 %
sG _{aw}	–40 %	–40 %
PEF	–25 %	–20 %

FEV₁: Einsekundenkapazität

R_{aw}: Atemwegswiderstand

sR_{aw}: spezif. Atemwegswiderstand

sG_{aw}: spezif. Atemwegsleitfähigkeit (Conductance)

PEF: Spitzenfluss bei der Ausatmung

- klinische Zeichen eines Sauerstoffmangels (Hypoxämie, Zyanose)
- starke Atemnot
- sehr starker Hustenreiz
- sehr starker Würgereiz
- stärkere systemische Nebenwirkungen (z. B. Hypotension)

4.3 Gegenanzeigen

Provokit® 0,33 %/o darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Methacholinchlorid oder andere Cholinergika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Exazerbation eines Asthma bronchiale;
- manifeste Bronchialobstruktion [$R_{aw} > 0,35 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$; $sR_{aw} > 1,2 \text{ kPa} \cdot \text{s}$; $sG_{aw} < 0,8 \text{ (kPa} \cdot \text{s)}^{-1}$].

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

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

- kardialen und allgemeinen Risikokonstellationen, insbesondere:
 - Angina pectoris;
 - **Aneurysmen**;
 - Zustand nach Herzinfarkt <6 Monate;
 - gravierenden Herzrhythmusstörungen;
 - unbehandelter arterieller Hypertonie;
 - präkollaptischen Zuständen, (auch wenn diese harmlos erscheinen);
 - therapiebedürftigen Epilepsien;
 - gleichzeitiger Behandlung mit β -Rezeptorenblockern;
 - Magengeschwüren;
 - Hyperthyreose;
 - ausgeprägtem Vagotonus.
- relevanten bronchopulmonalen Krankheiten oder Funktionseinschränkungen, zu erkennen an:
 - Hypoxämie [P_aO_2 ; s. altersentsprechende Sollgrenzen; Richtgröße $\geq 70 \text{ mm Hg}$];
 - Hyperkapnie [P_aCO_2 ; s. Sollgrenzen; Richtgröße $\leq 45 \text{ mm Hg}$];
 - starkem Reizhusten;
 - akuten oder kurz zurückliegenden Infekten der Atemwege;
 - Heuschnupfen;
 - antiobstruktiver Therapie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen:

Für standardisierte Provokationstests mit Provokit® 0,33 %/o gelten dieselben Vorsichtsmaßnahmen, die grundsätzlich in Lungenfunktionslabors notwendig sind. Das Personal muss mit der Behandlung von Atemwegsobstruktionen einschließlich des Asthmaanfalls vertraut sein. Dies beinhaltet auch, dass bei Bedarf Sauerstoff und inhalative β_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 hingewiesen werden. Nach dem Test sollte

der Patient das Labor nur verlassen, wenn die Obstruktion – mittels Lungenfunktion dokumentiert – entweder spontan oder nach Bronchospasmyse 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). 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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methacholinchlorid und anderen Cholinergika, insbesondere von Cholinesterasehemmern, kann sich eine Verstärkung der parasymphomimetischen Wirkungen ergeben, die sich auch in der erhöhten Toxizität äußert. Gleichzeitige intravenöse Applikation von Histamin bewirkte eine überadditive Bronchokonstriktion.

Ebenso kann es unter gleichzeitiger Behandlung mit β -Blockern (z. B. Propranolol) aufgrund eigener bronchienkonstriktorischer Wirkungen zu einer verstärkten Bronchokonstriktion kommen.

Die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika [z. B. Indometacin] kann die bronchokonstriktorisches Wirkung von Methacholinchlorid verstärken.

Anticholinergika [z. B. Atropinsulfat, Ipratropiumbromid] vermindern die Wirkung von

Methacholinchlorid. Ebenfalls können tricyclische Antidepressiva und Neuroleptika [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, β_2 -Sympathomimetika, Leukotrienantagonisten, antiinflammatorisch wirksame Substanzen wie Corticoide sowie die Mastzellen stabilisierende Substanzen wie Nedocromil und Cromoglicinsäure können die bronchokonstriktorisches 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
β_2 -Sympathomimetika inhalativ - kurz- und mittellang wirksame - lang wirksame	8 – 12 h 24 h
β_2 -Sympathomimetika oral	12 h
Parasympatholytika inhalativ	12 h
Theophyllin	48 h
Antihistaminika	48 h
Corticoide - oral - inhalativ	2 Wochen 12 h
Leukotrienantagonisten	24 h
Dinatriumcromoglycat (DNCG)	48 h
Ketotifen	48 h
Nedocromil-Natrium	48 h
Verstärkend wirkende Stoffe	Zeitraum der Karenz
β -Blocker	12 h
Parasympathomimetika	12 h

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

Rauchen, Infekte des Respirationstraktes, virale oder allergische Rhinitis können falsch-positive Testergebnisse hervorrufen!

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 Schwanger-

schaft 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.

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die 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.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 – < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 – < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 – < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Juckreiz

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen

Herzerkrankungen

Selten: Abfall des diastolischen Blutdrucks, Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe, Husten, Giemen, Brustenge
Sehr selten: Pneumothorax

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Nausea
Sehr selten: Durchfall, Magen-Darm-Beschwerden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Flushing

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: vermehrter Harndrang

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Irritationen des Rachenraums, Steigerung der Salivation, bitterer Geschmack

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Provokit® 0,33 % darf nur zur Inhalation verwendet werden.

Nach nicht bestimmungsgemäßer oraler oder parenteraler Anwendung können folgende unerwünschte Reaktionen auftreten: Übelkeit, Erbrechen, infrasternale Schmerzen oder infrasternaler Druck, Hypotonie, Bewusstlosigkeit und kurzzeitiger Herzblock.

Bei toxischen, kardiovaskulären oder bronchokonstriktorisches Symptomen 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 zu injizieren.

5. Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cholinester-/Parasympathomimetikum/Diagnostikum

ATC-Code: V04CL01

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Als β-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 bronchokonstriktorisches Wirkung sind die kardiovaskulären Effekte gering.

5.2 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 Wirkungs-dauer.

Die Dauer der bronchokonstriktorisches 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 bronchokonstriktorisches 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 FEV₁-Werte sichtbar wurden. Somit unterliegt der bronchokonstriktorisches 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Studien mit Methacholinchlorid an Mäusen und Ratten zur Bestimmung der LD₅₀ ergaben folgende Werte:

Spezies	Applikationsart	LD ₅₀ (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 Abschnitt 4.9 „Überdosierung“.

Chronische Toxizität

Untersuchungen an Hunden (10–50 mg/d s.c.) über 2 bis 194 Tage führten zu cholin-

ergen 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 kancerogenen 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche A (rot) mit Pulver:
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Natriumhydrogenphosphat 1 H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis:
2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel im unversehrten Behältnis:
Nicht über 25 °C lagern/aufbewahren.

Gebrauchsfertige Zubereitung:

Die gebrauchsfertige Lösung ist im Kühlschrank bei 4 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen zu 10 ml aus farblosem Glas, Glasart I, mit Butylgummistopfen und Verschlusskappe aus Aluminium

Durchstechflasche A (für Pulver):
rote Verschlusskappe
Durchstechflasche B (für Lösungsmittel):
blaue Verschlusskappe

Packungsgrößen:

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

Anstaltspackungen mit 50 (100) Durchstechflaschen zu 83,4 mg Pulver und 50 (100) Durchstechflaschen zu 10 ml Lösungsmittel

Musterpackung mit 1 Durchstechflasche zu 83,4 mg Pulver und 1 Durchstechflasche zu 10 ml Lösungsmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. Zulassungsnummer

44527.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

17. Juli 2000/24.10.2007/13.09.2012

10. Stand der Information

03/2016

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin