

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROVOCHOLINE 100 mg Polvo para solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 20 ml contiene:
100 mg de metacolina hidrocloreto en polvo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para inhalación por nebulizador.

PROVOCHOLINE 100 mg Polvo para solución para inhalación por nebulizador es un polvo cristalino, delicuescente, blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

PROVOCHOLINE está indicado para el diagnóstico de la hiperreactividad de las vías aéreas bronquiales en pacientes sin asma clínicamente aparente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

- Adultos y niños a partir de 5 años:

Antes del comienzo de la prueba de provocación por inhalación de PROVOCHOLINE, se deben realizar pruebas sobre las funciones pulmonares basales. Para poder someter a un sujeto a la prueba, éste debe presentar un FEV₁ (volumen espiratorio forzado en un segundo) de, al menos, el 70% del valor previsto.

En una prueba positiva, el nivel de reducción en el FEV₁ es del 20% con respecto al valor obtenido en la prueba de las funciones pulmonares basales con una solución control de cloruro sódico. Este valor de reducción debe ser calculado y registrado antes del comienzo de la prueba con PROVOCHOLINE.

Diluciones: (Nota: No inhalar el polvo. No manejar este producto si padece asma o alergia). Todas las diluciones deben hacerse con cloruro sódico al 0,9% inyectable, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0), usando viales vacíos y estériles de vidrio borosilicatado Tipo I. Tras añadir la solución de cloruro sódico, agitar cada vial hasta la obtención de una solución límpida.

Secuencia de dilución – prueba para múltiples pacientes (2-5 pacientes)

Se requieren 2 viales de PROVOCHOLINE.

VIALES	CONCENTRACIONES
--------	-----------------

A ₁ y A ₂	Añadir 4 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0) a cada uno de los viales de 20 ml que contienen 100 mg de PROVOCHOLINE. Identificar los viales como A ₁ y A ₂ .	25 mg/ml
B	Llevar 3 ml del vial A ₁ a otro vial y añadir 4,5 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0). Identificar como vial B.	10 mg/ml
C	Llevar 1 ml del vial A ₂ a otro vial y añadir 9 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0). Identificar como vial C.	2,5 mg/ml
D	Llevar 1 ml del vial C a otro vial y añadir 9 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0). Identificar como vial D.	0,25 mg/ml
E	Llevar 1 ml del vial D a otro vial y añadir 9 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0). Identificar como vial E. Preparar el vial E el mismo día de la prueba.	0,025 mg/ml

Secuencia de diluciones- prueba para un único paciente

VIALES		CONCENTRACIONES
A	Añadir 4 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% que contiene fenol al 0,4% (pH = 7,0) a cada uno de los viales de 20 ml, conteniendo 100 mg de PROVOCHOLINE. Identificar como vial A.	25 mg/ml
B	Llevar 1 ml del vial A a otro vial y añadir 1,5 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0). Identificar como vial B.	10 mg/ml
C	Llevar 1 ml del vial A, transferirlo a otro vial y añadir 9 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0). Identificar como vial C.	2,5 mg/ml
D	Llevar 1 ml del vial C, transferirlo a otro vial y añadir 9 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0). Identificar como vial D.	0,25 mg/ml
E	Llevar 1 ml del vial D, transferirlo a otro vial y añadir 9 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0). Identificar como vial E. Preparar el vial E el mismo día de la prueba.	0,025 mg/ml

Utilizar un filtro estéril capaz de retener bacterias (0,22 µm) para transferir la solución de cada vial (de al menos 2 ml) al nebulizador.

Procedimiento estándar de inhalación:

La prueba se desarrolla administrando a cada sujeto una serie de concentraciones (de menor a mayor) de PROVOCHOLINE. Para cada concentración, se administran 5 aspiraciones en un nebulizador que permita una liberación intermitente cada 0,6 segundos mediante un dosificador.

En cada una de las 5 inhalaciones de la serie de concentraciones, el sujeto comienza con una capacidad funcional residual (FRC) e inhala lenta y completamente la dosis liberada. A los 5 minutos, se determinan los valores de FEV₁. El procedimiento finaliza cuando el FEV₁ se reduce un 20% o más del valor basal obtenido con la solución de cloruro sódico (lo que se considera una respuesta positiva) o si se han administrado 188,88 unidades acumuladas totales (ver la tabla siguiente) y el FEV₁ se ha reducido en un 14% o menos (lo que se considera una respuesta negativa). Si se produce una reducción del FEV₁ del 15% a 19% comparándolo con el valor basal, la prueba se puede repetir a la misma

concentración, o bien se puede dar una concentración mayor siempre que no se supere la administración de 188,88 unidades acumuladas totales.

La siguiente tabla es un esquema sugerido para la prueba mediante la administración de PROVOCHOLINE.

Las unidades acumuladas se calculan multiplicando el número de aspiraciones por la concentración administrada.

Las unidades acumuladas totales son la suma de las unidades acumuladas de cada concentración administrada.

Concentración de la serie	Número de aspiraciones	Unidades acumuladas por concentración	Unidades acumuladas totales
0,025 mg/ml	5	0,125	0,125
0,25 mg/ml	5	1,25	1,375
2,5 mg/ml	5	12,5	13,88
10,0 mg/ml	5	50,0	63,88
25,0 mg/ml	5	125,0	188,88

Después de la prueba con PROVOCHOLINE, se puede administrar un beta-agonista para acelerar la restitución del valor basal de FEV₁ y aliviar las molestias al sujeto. La mayoría de los pacientes vuelven a tener una función pulmonar normal en los 5 minutos después de la administración de un broncodilatador o en 30-45 minutos sin broncodilatador.

- Niños menores de 5 años:

No está recomendado su uso en niños menores de 5 años debido a la ausencia de datos sobre su seguridad.

Forma de administración

PROVOCHOLINE sólo se administra en solución por vía inhalatoria.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a otros agentes parasimpaticomiméticos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Asma clínicamente aparente, respiración sibilante o con resultados en las pruebas basales de función respiratoria en el límite o por debajo de éste (FEV₁ menor de 1-1,5 litros o menor del 70% del valor previsto).
- Pacientes tratados con agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, ya que la respuesta a la metacolina hidrocloreuro puede ser exagerada o prolongada y puede que el paciente no responda fácilmente al tratamiento utilizado para la restitución de la respiración y alivio de los síntomas.

- La realización de una segunda prueba de PROVOCHOLINE, en el mismo día, está contraindicada.
- Infarto de miocardio en los últimos 3 meses.
- Hipertensión no controlada.
- Pacientes con miastenia gravis en tratamiento con inhibidores de la colinesterasa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- La prueba de provocación por inhalación con PROVOCHOLINE debe ser realizada sólo bajo supervisión de un médico especializado y familiarizado con todos los aspectos de la técnica de la prueba de provocación por inhalación con metacolina, todas las contraindicaciones, advertencias y precauciones, y el manejo de la insuficiencia respiratoria.

El médico responsable de la prueba debe estar localizable durante la realización de la misma y disponible rápidamente en caso necesario. Si es el médico el que está realizando la prueba, otra persona deberá estar disponible para asistirle en caso necesario. Nunca se debe desatender al paciente durante la prueba.

Los equipos y medicación de emergencia deberán estar inmediatamente disponibles para tratar la insuficiencia respiratoria aguda.

- La administración de PROVOCHOLINE a pacientes con epilepsia, enfermedad cardiovascular con bradicardia, vagotonía, úlcera péptica, obstrucción del tracto urinario u otras condiciones que puedan ser negativamente afectadas por un agente colinérgico, se deberá llevar a cabo sólo si el facultativo considera que la relación beneficio/riesgo es positiva para el paciente.
- Debe tenerse en cuenta, que la prueba de provocación con metacolina puede ser ocasionalmente positiva después de la gripe, infecciones de las vías respiratorias altas o inmunizaciones, en pacientes muy jóvenes o muy ancianos o en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas (fibrosis quística, sarcoidosis, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

La prueba de provocación puede ser positiva en pacientes con rinitis alérgica sin asma, en fumadores, o en pacientes expuestos a contaminantes aéreos.

- Como resultado de la administración de PROVOCHOLINE se puede producir una broncoconstricción severa y una reducción de la función respiratoria. Los pacientes con hiper-reatividad de las vías aéreas pueden experimentar broncoconstricción con dosis tan bajas como 0,025 mg/ml. Si aparece una broncoconstricción severa, ésta debe ser inmediatamente revertida con la administración, mediante inhalación, de un agente broncodilatador de acción rápida (beta-agonista), por lo que deben tomarse precauciones cuando la prueba de provocación por inhalación se realice en pacientes que estén recibiendo algún agente bloqueante β -adrenérgico, ya que es posible que la broncoconstricción no se pueda invertir fácilmente.
- Los sujetos que padecen asma son notablemente más sensibles a la broncoconstricción inducida por la metacolina que los sujetos sanos.
- En mujeres en edad fértil, antes de realizar la prueba con PROVOCHOLINE deberá descartarse la posibilidad de que la paciente esté embarazada.
- Para asegurar un uso seguro y eficaz de la prueba de provocación con PROVOCHOLINE, los pacientes deberán ser instruidos con respecto a los síntomas que pueden padecer como resultado de la prueba y cómo controlarlos.

- El personal del laboratorio con asma o alergias deberá tener especial cuidado y tomar las medidas necesarias cuando esté manejando el material o se esté llevando a cabo la prueba en pacientes.
- Tratamiento concomitante con medicamentos para el asma o la alergia (*ver sección 4.5*).
- No está recomendado su uso en niños menores de 5 años, debido a la ausencia de datos sobre su seguridad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante de PROVOCHOLINE y agentes bloqueantes beta-adrenérgicos está contraindicado (*ver sección 4.3*).

Los siguientes medicamentos para el tratamiento del asma y alergia inhiben la respuesta de las vías aéreas a PROVOCHOLINE, por lo que el tratamiento con los mismos debe ser interrumpido antes de la prueba, debido a la duración de su efecto: agonistas β , anticolinérgicos y teofilina (*para más información ver tabla adjunta*¹).

<i>Factor</i>	<i>Intervalo de tiempo mín. desde la última administración hasta el test de provocación</i>
Medicamentos	
Broncodilatadores de acción corta inhalados, como isoprenalina, salbuterol, terbutalina	8 h
Broncodilatadores de acción intermedia, como ipratropio	24 h
Broncodilatadores de acción prolongada inhalados, como salmeterol, formoterol, tiotropio	48 h (tiotropio, tal vez una semana)
Broncodilatadores orales	
Teofilina líquida	12 h
Teofilinas de acción intermedia	24 h
Teofilinas de acción prolongada	48 h
Agonistas β_2 en comprimidos normales	12 h
Agonistas β_2 en comprimidos de acción prolongada	24 h
Cromoglicato sódico	8 h
Nedocromilo	48 h
Hidroxicina, cetirizina	3 d
Modificadores de leucotrienos	24 h
Alimentos	
Café, té, bebidas de cola, chocolate	Día del estudio

El uso habitual de corticosteroides, cromoglicato y nedocromilo, puede alterar la sensibilidad a PROVOCHOLINE, aunque no de forma aguda; por lo que pueden mantenerse a las dosis habituales antes de cualquier prueba. No se han investigado los efectos de nuevos medicamentos más recientes.

Nota: No se recomienda interrumpir el tratamiento con corticosteroides orales o inhalados de manera rutinaria, pero su efecto antiinflamatorio puede disminuir la sensibilidad bronquial. El facultativo deberá valorar si es necesario interrumpir el tratamiento o no.

¹ American Thoracic Society Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: efectos teratogénicos: metacolina hidrocloreto está catalogada como de categoría C para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios en reproducción animal con metacolina hidrocloreto. Se desconoce si la metacolina hidrocloreto puede causar daño en el feto, cuando se administra a pacientes embarazadas. Sólo se administrará metacolina hidrocloreto a mujeres embarazadas si fuese claramente necesario.

Lactancia: la prueba de provocación por inhalación con PROVOCHOLINE no debe ser realizada en madres lactantes, ya que se desconoce si la metacolina hidrocloreto, cuando es inhalada, se excreta en la leche materna.

Fertilidad: Se desconoce si la metacolina hidrocloreto puede afectar a la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con 153 pruebas de provocación por inhalación de metacolina hidrocloreto incluyen los siguientes efectos adversos:

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Irritación faríngea
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Prurito
- Otros
Cefaleas, mareos.

PROVOCHOLINE se administra sólo mediante inhalación. Cuando se administra por vía oral o por inyección, metacolina hidrocloreto se asocia con náuseas y vómitos, dolor o presión subesternal, hipotensión, desfallecimiento y bloqueo cardíaco completo transitorio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humanos: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

PROVOCHOLINE se administra sólo mediante inhalación. Cuando se administra por vía oral o por inyección, la sobredosis de metacolina hidrocloreto puede causar síncope, con paro cardíaco y pérdida de consciencia. Las reacciones tóxicas severas se deben tratar con 0,5-1 mg de atropina sulfato, administrada por vía IM o IV.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes diagnósticos, Metacolina, código ATC: V04CX03

Metacolina hidrocloreto es el análogo β -metil de la acetilcolina y difiere de esta última principalmente en su larga duración y selectividad de acción. El músculo liso bronquial contiene una gran enervación parasimpaticomimética (colinérgica).

La base farmacológica de la prueba de provocación con metacolina hidrocloreto en solución es que los sujetos que padecen asma son notablemente más sensibles a la broncoconstricción inducida que los sujetos sanos.

La broncoconstricción se produce cuando el nervio vago se estimula y la acetilcolina es liberada por las terminaciones nerviosas. La constricción muscular es esencialmente confinada al lugar donde se ha liberado, ya que la acetilcolina es rápidamente inactivada por la acetilcolinesterasa.

Comparada con la acetilcolina, metacolina hidrocloreto es hidrolizada más lentamente por la acetilcolinesterasa, siendo prácticamente resistente a la inactivación por colinesterasas no específicas o pseudocolinesterasas.

En 1.500 pacientes con asma y 500 no asmáticos (tanto atópicos como no atópicos), el 90% de los pacientes asmáticos tuvieron una respuesta media o altamente positiva a metacolina hidrocloreto. Menos del 5% de los individuos con alergia o sujetos control no atópicos mostraron una respuesta altamente positiva. El 27% de los pacientes con alergia tuvieron una respuesta negativa en comparación con el 49% de los sujetos control. Los pacientes con alergia y los sanos tuvieron una incidencia similar de respuestas positivas. El 30% de los pacientes con alergia tuvieron una respuesta medio-positiva comparado con el 18% de sanos con historial familiar asmático y 8% de sujetos sanos de familias control. Se observaron diferencias en los pacientes asmáticos con respecto al resto de los grupos. En los pacientes con alergia se observaron diferencias solo con los sujetos sanos de familias sin historial asmático.

Entre los asmáticos, la severidad del asma determinó la sensibilidad bronquial de los sujetos a la prueba de provocación con metacolina. La sensibilidad varió de 100 a varios miles de veces comparada con la de los sujetos normales. Sin embargo, en ex-asmáticos, el grado de broncoconstricción también se relacionó con la severidad de los síntomas asmáticos pasados. La media de sensibilidad de los ex-asmáticos fue, aproximadamente, de un décimo con respecto a los asmáticos.

En estudios poblacionales, la prevalencia de la hiper-reactividad a metacolina hidrocloreto es de 8 a 15%. Mientras que el grado de sensibilidad de asmáticos es similar al de los no asmáticos, los asmáticos responden a dosis medias más bajas. Aquellos asmáticos menos sensibles, generalmente tienen enfermedades moderadas y más estables. La interpretación resulta más fácil cuando el resultado es, o bien sustancialmente positivo ($PC_{20} < 1$ mg/ml o $PD_{20} < 10$ unidades respiratorias acumuladas), o decididamente negativo (mínimo cambio en FEV_1 con la dosis máxima liberada). El límite entre la respuesta normal y la elevada se establece entre un PC_{20} de 8 mg/ml o un PD_{20} de 4 μ moles (acumulativo). Siendo PC_{20} la concentración de PROVOCHOLINE capaz de provocar un descenso del FEV_1 del 20% y PD_{20} la dosis de PROVOCHOLINE capaz de provocar un descenso del FEV_1 del 20%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No existen datos disponibles sobre farmacocinética y metabolismo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La DL_{50} (24 horas) de metacolina hidrocloreto y compuestos relacionados, por vía oral, es de 1.100 mg/kg en ratones y 750 mg/kg en ratas.

Se han realizado estudios de toxicidad aguda (10 minutos) y subcrónica (7 días) mediante inhalación de aerosol de metacolina hidrocloreto al 2% (20 mg/ml) en monos *Cynomolgus*. Los animales expuestos al aerosol durante más de 10 minutos mostraron un aumento de la frecuencia respiratoria y disminución del volumen de ventilación pulmonar a los 30 segundos. Estos cambios alcanzan un pico a los 2 minutos, seguidos de un aumento en la resistencia pulmonar y una disminución de la *compliance*. Las funciones

pulmonares vuelven a la normalidad 20-25 minutos después de finalizar la exposición. En los estudios de 7 días de duración, los monos recibieron diariamente inhalaciones equivalentes a la dosis máxima y, aproximadamente, 5 veces la dosis máxima estándar para humanos. Aunque se observó una secuencia respuesta/recuperación pulmonar típica, al final del estudio se registraron cambios diferentes en la resistencia de las vías aéreas. Estos cambios no se revirtieron rápidamente en el grupo de la dosis estándar máxima equivalente, los cuales fueron observados durante las siguientes 9 semanas.

No existen estudios con metacolina hidrocloreto que puedan permitir una evaluación de su potencial carcinógeno o mutágeno o su efecto sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Nitrógeno.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

- Viales sin reconstituir (polvo): 36 meses.
- Viales reconstituidos (diluciones A, B, C y D): 2 semanas, conservar en nevera (entre 2°C y 8° C). La estabilidad de las soluciones A, B, C y D no se ve afectada por la congelación.
- Vial E reconstituido: utilizar el mismo día de la preparación.

6.4. Precauciones especiales de conservación

- No requiere condiciones especiales de conservación.
- Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

PROVOCHOLINE se presenta en viales de vidrio ámbar tipo I, de 20 ml, con cápsula flip-off de 20 mm de diámetro, conteniendo 100 mg de metacolina hidrocloreto, a razón de 6 viales por estuche.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

DIATER LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS, S.A.
Avenida Gregorio Peces Barba 2,
Parque Tecnológico de Leganés
Leganés, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 69.271

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

19/09/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020.