

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Provocholine 100 mg pulver til opløsning til nebulisator

**0. D.SP.NR.**  
31296

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Provocholine

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Hvert 20 ml hætteglas indeholder 100 mg methacholinchlorid.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Pulver til opløsning til nebulisator

Hvidt til råkvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Provocholine er indiceret til voksne og børn (5 år og derover), der er i stand til at udføre en reproducerbar spirometri til diagnosticering af non-specifik bronkial hyperreaktivitet i luftvejene, og som ikke har klinisk åbenlys astma, men har en klinisk anamnese med tegn på sygdommen og med normal spirometri (se pkt. 4.2 og pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Voksne og børn (i alderen 5 år og derover):**

Provocholine administreres kun i en opløsning til inhalation.

Inden provokationstesten med Provocholine udføres, skal der foretages en baseline-spirometri. Før en patient kan gennemgå testen, skal patienten have en baseline-FEV<sub>1</sub> (forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund) på mere end eller lig med 60 % af den forventede værdi (hos voksne og børn) og på mere end eller lig med 1,5 l (hos voksne).

Ved starten af provokationstesten med Provocholine og inden nebulisering med Provocholine skal FEV<sub>1</sub> måles efter eksponering for nebuliseret fortyndingsmiddel (FEV<sub>1</sub>

efter fortyndingsmiddel). Metakolinprovokationstesten anses for at være positiv, hvis der er en reduktion i FEV<sub>1</sub> på 20 % eller derover sammenlignet med FEV<sub>1</sub> med det anbefalede fortyndingsmiddel. Testen skal stoppes på dette tidspunkt. Reduktionsværdien skal beregnes og registreres, før testen med Provocholine påbegyndes.

### Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Provocholine hos børn under 5 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Anvisning i rekonstitution og fortynding inden administration

Bemærk: Pulveret må ikke inhaleres. Undgå at håndtere dette produkt, hvis du lider af astma eller allergi. Alle fortyndinger skal foretages med 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske, opløsning i tomme, sterile hætteglas af type 1-glas af borosilicat. Efter tilføjelse af natriumchloridopløsningen skal hvert hætteglas rystes, indtil der opnås en klar opløsning.

#### Klargøring af fortløbende fortyndinger:

Der henvises til tabel 1A og tabel 1B for klargøring af fortløbende fortyndinger af Provocholine for hhv. fordobling af koncentrationer/doser og firdobling af koncentrationer/doser.

**Tabel 1A: Klargøring af fortløbende fortyndinger med brug af et enkelt hætteglas Provocholine pulver (100 mg) til opløsning til nebulisator (methacholinchlorid) – fordobling af koncentrationer eller doser**

Tag	TILSÆT 0,9 % NATRIUM- CHLORID	Provocholine- koncentration	Provocholine - dosis*
100 mg Provocholine	6,25 ml	16 mg/ml (A)	380 µg
3 ml fortynding A	3 ml	8 mg/ml (B)	190 µg
3 ml fortynding B	3 ml	4 mg/ml (C)	95 µg
3 ml fortynding C	3 ml	2 mg/ml (D)	47,5 µg
3 ml fortynding D	3 ml	1 mg/ml (E)	23,75 µg
3 ml fortynding E	3 ml	0,5 mg/ml (F)	11,875 µg
3 ml fortynding F	3 ml	0,25 mg/ml (G)	5,938 µg

3 ml fortynding G	3 ml	0,125 mg/ml (H)	2,969 µg
3 ml fortynding H	3 ml	0,0625 mg/ml (I)	1,484 µg
3 ml fortynding I	3 ml	0,0312 mg/ml (J)	0,742 µg

\*Provocholine-dosen svarende til hver Provocholine-koncentration blev fastlagt baseret på den dosis, der leveres fra en English Wright-nebulisator ved nebulisering i to (2) minutter ved brug af tør, komprimeret luft til at drive nebulisatoren, med en trykregulator indstillet til 3.5kg/cm<sup>2</sup> til at producere et resultat inden for 10 % af 0,13 ml min<sup>-1</sup> (eller g min<sup>-1</sup>) (målt gravimetrisk). English Wright-nebulisatoren genererer aerosol med partikler mellem 1,0 og 1,5 µm aerodynamisk partikkel-massemediandiameter (MMD). Nebulisatorer med MMD på mellem 1,0 og 3,6 µm påvirker ikke responset. Andre egnede nebulisatorer kan anvendes, så længe anordningens output og partikelstørrelse er karakteriseret (eller nebulisatoren vides at levere en aerosol med MMD på mellem 1,0 og 3,6 µm, og dosis er beregnet (se Administration).

**Tablet 1B: Klargøring af fortløbende fortyndinger med brug af et enkelt hætteglas Provocholine pulver (100 mg) til opløsning til nebulisator (methacholinchlorid) – firdobling af koncentrationer eller doser**

Tag	TILSÆT 0,9 % NATRIUM- CHLORID	Provocholine koncentration	Provocholine dosis*
100 mg Provocholine	6,25 ml	16 mg/ml (A)	380 µg
3 ml fortynding A	9 ml	4 mg/ml (B)	95 µg
3 ml fortynding B	9 ml	1 mg/ml (C)	23,75 µg
3 ml fortynding C	9 ml	0,25 mg/ml (D)	5,938 µg
3 ml fortynding D	9 ml	0,0625 mg/ml (E)	1,484 µg

\*Provocholine-dosen svarende til hver Provocholine-koncentration blev fastlagt baseret på den dosis, der leveres fra en English Wright-nebulisator ved nebulisering i to (2) minutter ved brug af tør, komprimeret luft til at drive nebulisatoren, med en trykregulator indstillet til 3.5kg/cm<sup>2</sup> til at producere et resultat inden for 10 % af 0,13 ml min<sup>-1</sup> (eller g min<sup>-1</sup>) (målt gravimetrisk). English Wright-nebulisatoren genererer aerosol med partikler mellem 1,0 og 1,5 µm aerodynamisk partikkel-massemediandiameter (MMD). Nebulisatorer med MMD på mellem 1,0 og 3,6 µm påvirker ikke responset. Andre egnede nebulisatorer kan anvendes, så længe anordningens output og partikelstørrelse er karakteriseret (eller nebulisatoren vides at levere en aerosol med MMD på mellem 1,0 og 3,6 µm, og dosis er beregnet (se Administration).

Anvend et sterilt hydrofilt bakteriefilter med en porestørrelse på 0,22 µm (Millex GV<sup>®</sup> 0,22 µm), når opløsningen overføres fra hvert hætteglas (mindst 2 ml) til nebulisatoren.

### **Administration**

Testen må kun udføres under opsyn af en speciallæge, som har erfaring med alle aspekter af metakolinprovokationstesten, se pkt. 4.4.

## 1. Dosering

Firdoblede intervaller anbefales til klinisk testning, men hvis metakolinprovokationstesten anvendes til at bestemme ændringer i reaktivitet i luftvejene efter behandling hos patienter, der vides at have astma, vil fordoblede doser give mere nøjagtige PD<sub>20</sub>-værdier.

## 2. Tidalvejrtrækningsmetode:

Til kliniske studier udført med Provocholine ved brug af tidalvejrtrækningsmetoden blev den aktuelt udgåede English Wright-nebulisator anvendt med tør, komprimeret luft til at drive nebulisatoren, med en trykregulator indstillet til 3.5kg/cm<sup>2</sup> til at producere et output inden for 10 % af 0,13 ml min<sup>-1</sup> (eller g min<sup>-1</sup>) (målt gravimetrisk) og en nebuliseringstid på 2 minutter. English Wright-nebulisatoren genererer aerosol med partikler mellem 1,0 og 1,5 µm aerodynamisk partikel-massemediandiameter (MMD). MMD mellem 1,0 og 3,6 µm kan accepteres.

Følgende tidalvejrtrækningsmetode er baseret på brugen af den aktuelt tilgængelige Hudson RCI® MicroMist® Small Volume-nebulisator med brug af tør komprimeret luft til at drive nebulisatoren, med en trykregulator indstillet til 3.5kg/cm<sup>2</sup> (psi) og flowkontrol indstillet til en flowhastighed på 4,5 LPM (liter pr. minut) med en nebuliseringstid på **1 minut**.

- Under disse betingelser var output fra anordningen inden for 10 % af 0,13 ml min<sup>-1</sup> (eller g min<sup>-1</sup>) (målt gravimetrisk) svarende til det for English Wright-nebulisatorbetingelserne anvendt i de kliniske studier.
- Den målte MMD var 3,4 µm, dvs. inden for det acceptable område for MMD på 1,0-3,6 µm.
- Når Hudson RCI® MicroMist® Small Volume-nebulisator blev anvendt, var den leverede dosis af den respirable fraktion for 16 mg/ml Provocholine-opløsningen omkring 380 µg, den samme som vist i tabel 1A og tabel 1B.

1. Anvend Hudson RCI MicroMist Small Volume-nebulisator og tør komprimeret luft til at drive nebulisatoren.
2. Anvend en 3 ml sprøjte og kanyler til at trække 2-3 ml af fortyndingsmidlet (0,9 % natriumchlorid) op, og kom det i nebulisatorens hætteglas. Forbind nebulisatoren og den relevante slange til kilden med tør, komprimeret luft.
3. På dette tidspunkt skal patienten informeres om, at efterfølgende aerosoler kan udløse en let hoste, stramning i brystet eller kortåndethed. Fortæl patienten, at hvis disse symptomer bliver ubehagelige, skal han/hun fjerne ansigtsmasken eller mundstykket og straks ophøre med at inhalere aerosolen. Prøv at undgå at antyde, at disse symptomer helt sikkert vil forekomme, da selve antydningen kan reducere FEV<sub>1</sub>. Husk, at opfattelsen af indsnævring af luftvejene kan variere væsentligt fra person til person, så det er tilrådeligt at observere og lytte efter andre tegn såsom hvæsende åndedræt og ændret åndedrætsmønster. Anvisning om at stoppe inhalation af aerosoler, hvis symptomerne bliver generende, skal gentages før hver dosis.
4. Instruer patienten i at slappe af og indånde aerosolen stille (tidalvejrtrækning) i 1 minut.

5. Placér ansigtsmasken løst over patientens næse og mund, eller mundstykket i munden (med en næseklemme). Nebulisatoren skal holdes lodret. Patienten skal holde nebulisatoren således, at opløsningen ikke opvarmes, hvilket kan ændre outputtet.
6. Indstil trykregulatoren til 3.5kg/cm<sup>2</sup> (psi), og start nebulisatoren ved at indstille flowkontrollen til en flowhastighed på 4,5 LPM. Start straks stopuret.
7. Efter præcis ét minut slukkes for nebulisatoren og flow-meteret. Fjern masken eller mundstykket fra patienten, og kassér resterende opløsning i nebulisatoren. Mål FEV<sub>1</sub> hhv. 30 og 90 sekunder efter afslutning af inhalationen. Disse værdier kan efterlades ved omgivende (spirometer-) temperatur og tryk, mættet med vanddamp (ATPS). Hvis FEV<sub>1</sub> efter fortyndingsmiddel falder med 20 % eller mere fra den gennemsnitlige baseline-FEV<sub>1</sub>, må der ikke gives flere inhalationer, og der skal fortsættes med trin 10. Hvis FEV<sub>1</sub> efter fortyndingsmiddel falder med mindre end 20 %, fortsættes med trin 8.
8. Dosis/koncentrationen af den første aerosol af Provocholine til metakolinprovokationstesten er enten 1,484 µg/0,0626 mg/ml (for firdoblede doser) eller 0,742 µg/0,0312 mg/ml (hvis fordoblede doser). Efterfølgende doser gives med 5 minutters intervaller i fordoblede eller firdoblede doser/koncentrationer iht. doseringstrinnene beskrevet i tabel 1A eller tabel 1B.
9. Gentag trin 1 til 8 med hver stigende dosis/koncentration Provocholine, indtil FEV<sub>1</sub> er faldet med 20 % eller mere fra FEV<sub>1</sub> efter fortyndingsmiddel, eller den højeste dosis/koncentration i tabel 1A eller tabel 1B er blevet givet. På dette tidspunkt må der ikke gives yderligere aerosoler Provocholine. Notér den sidste og næstsidste dosis Provocholine, inden inhalationerne stoppes.
10. Efter testen er gennemført, skal patienten gives 2 pust med en beta-agonist. Vent 10 minutter, og mål FEV<sub>1</sub> og VC (vitalkapacitet). Patienterne må ikke få lov til at forlade laboratoriet, før deres FEV<sub>1</sub> er vendt tilbage til 90 % af baseline. Efter testning med Provocholine kan en beta-agonist administreres for at fremskynde tilbagevenden til FEV<sub>1</sub>-baselineværdien og for at lindre eventuel patientubehag. Størstedelen af patienterne vender tilbage til normal lungefunktion inden for 5 minutter efter administration af en bronkodilatator eller inden for 30-45 minutter uden en bronkodilatator.

Den tekniske standard fra European Respiratory Society (ERS - det europæiske selskab for luftvejssygdomme) for provokationstest af bronkierne angiver, at andre egnede nebulisatorer kan anvendes, så længe anordningens output og partikelstørrelse er karakteriserede, så beregning af dosis er mulig. Information om anordningen mht. output pr. minut, fordeling af partikelstørrelse, tid for tidalvejrtrækning og forholdet mellem inspirationstid og samlet åndedrætstid vil gøre det muligt at beregne Provocholine-dosen.

Hvis nebulisatoren erstattes med anordninger med andre karakteristika (outputrate og fordeling af partikelstørrelse), kan de forventes at levere en anden dosis metakolin ved den samme fortyndingskoncentration.

I tilfælde af erstatning af nebulisatorenheden og for at forbedre teststandardisering er det vigtigt at rapportere aerosolmængde/luftvejsrespons på metakolin i form af dosis/PD<sub>20</sub> og ikke koncentration/PC<sub>20</sub>.

### Beregning og fortolkning af resultater:

Enten provokationsdosen eller provokationskoncentrationen, som giver et 20 % fald i FEV<sub>1</sub> (PD<sub>20</sub> eller PC<sub>20</sub>), kan beregnes som beskrevet nedenfor:

#### 1. Beregning af PD<sub>20</sub>

Beregn PD<sub>20</sub> som følger:

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

Hvor:

D1 = næstsidste Provocholine-dosis (< 20 % FEV<sub>1</sub>-fald)

D2 = sidste Provocholine-dosis (> 20 % FEV<sub>1</sub>-fald)

R1 = % FEV<sub>1</sub>-fald efter D1

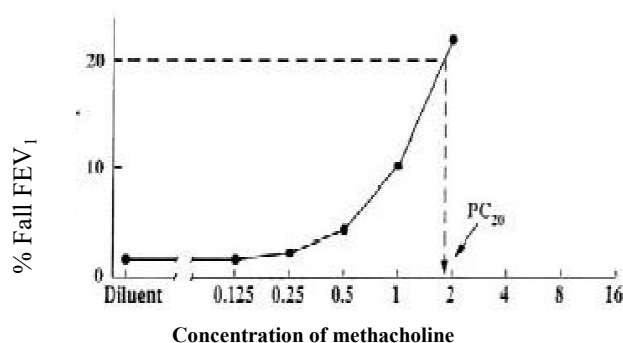
R2 = % FEV<sub>1</sub>-fald efter D2

#### 2. Beregning af PC<sub>20</sub>

Med tidalvejtrækningsmetoden kan luftvejenes respons udtrykkes som den koncentration af Provocholin, der fremprovokerer et fald i FEV<sub>1</sub> på 20 % (PC<sub>20</sub>). Det procentvise fald i FEV<sub>1</sub> kan beregnes ved brug af den gennemsnitlige baseline-FEV<sub>1</sub>, som vist herunder:

$$\% \text{ fald i FEV}_1 = \frac{\text{gns. baseline FEV}_1 - \text{laveste FEV}_1 \text{ efter Provocholine}}{\text{gennemsnitlig baseline FEV}_1} \times 100$$

% fald i FEV<sub>1</sub> registreres derefter mod den stigende koncentration af Provocholine (logskala). PC<sub>20</sub> fås ved en lineær interpolation mellem de to sidste punkter, som vist i figur 1 nedenfor.



Figur 1: Beregning af PC<sub>20</sub>

Alternativt kan PC<sub>20</sub> beregnes som følger:

$$PC20 = \text{antilog} \left[ \log C1 + \frac{(\log C2 - \log C1)(20 - R1)}{(R2 - R1)} \right]$$

Hvor:

C1 = næstsidste koncentration (< 20 % FEV<sub>1</sub>-fald)

C2 = sidste koncentration (> 20 % FEV<sub>1</sub>-fald)

R1 = % fald i FEV<sub>1</sub> efter C1

R2 = % fald i FEV<sub>1</sub> efter C2

### 3. Fortolkning af resultater

Et negativt (normalt) resultat af metakolinprovokation er defineret som en FEV<sub>1</sub>-reduktion på under 20 %, efter alle doserne er blevet administreret (ERS' tekniske standard for provokationstest af bronkier definerer også en negativ metakolinprovokationstest som en PD<sub>20</sub>> 380 µg, PC<sub>20</sub>> 16 mg/ml).

### 4.3 Kontraindikationer

Provocholine er kontraindiceret i følgende tilfælde:

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre parasymptomatiske midler.
- Børn under 5 år.
- Klinisk evident astma, hvæsende vejrtrækning eller ved resultater på eller under grænsen i baseline-respirationsfunktionstesten (patienter med en baseline FEV<sub>1</sub> på under 60 % af den forventede (hos voksne og børn) og med en baseline-FEV<sub>1</sub> på under 1,5 l (hos voksne).
- Patienter behandlet med betablokkere, da responset på methacholinchlorid kan forstærkes eller forlænges, og patienten muligvis ikke reagerer hurtigt på behandlingen brugt til gendannelse af respiration og lindring af symptomer.
- Gentaget administration af Provocholine gennem inhalation af højere doser end den dosis, der administreres på dagen for den diagnostiske test, er kontraindiceret.
- Bradykardi.
- Kendt aortaaneurisme.
- Myokardieinfarkt eller slagtilfælde inden for de seneste 3 måneder.
- Ukontrolleret hypertension.
- Patient med myasthenia gravis, der behandles med kolinesterasehæmmere.
- Nylig øjenoperation eller risiko for forhøjet intrakranielt tryk.
- Lungeemboli.
- Graviditet.
- Amning.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Generelt

For at sikre sikker og effektiv brug af provokationstesten med Provocholine skal patienter informeres om de symptomer, der kan forekomme som følge af testen, og hvordan de skal håndteres.

Indhent en komplet klinisk respirationsanamnese, før metakolinprovokationen påbegyndes, i betragtning af forekomsten af falsk-positive resultater med metakolin ved andre luftvejstilstande, såsom efter influenza, øvre luftvejsinfektioner eller immunisering,

hos meget unge eller meget gamle patienter eller hos patienter med kroniske lungesygdomme (cystisk fibrose, sarkoidose, tuberkulose, kronisk obstruktiv lungesygdom). Provokationstestning kan være positiv hos patienter med allergisk rhinitis uden astma, hos rygere eller hos patienter, der er eksponeret for kontaminanter i luften.

Det er vigtigt, at baseline-spirometrien er nøjagtig. Hvis der ikke udføres baseline-spirometri, eller den ikke måles nøjagtigt, og den indledende FEV<sub>1</sub> undervurderes, vil efterfølgende fald efter inhalation af Provocholine-opløsninger muligvis ikke blive detekteret, hvilket kan resultere i for høj dosis og for omfattende bronkokonstriktion.

Uacceptabel udførelse af metakolinprovokationstest kan medføre falsk-positive resultater.

### Administrationsvej

Provocholine administreres udelukkende ved inhalation.

### Patienter

Administration af Provocholine til patienter med epilepsi, hjertekarsygdom, vagotoni, mavesår, skjoldbrusksygdom, urinvejsobstruktion eller andre tilstande, der kan blive negativt påvirket af et kolinergt middel, må kun udføres, hvis lægen skønner, at risk/benefit-forholdet er til patientens fordel.

Kraftig bronkokonstriktion og en reduktion i respirationsfunktionen kan forekomme som et resultat af administrationen af Provocholine. Patienter med hyperreaktivitet i luftvejene kan opleve bronkokonstriktion ved doser på helt ned til 0,031 mg/ml. Hvis der forekommer kraftig bronkokonstriktion, skal dette straks udbedres med administration af et hurtigtvirkende inhaleret bronkodilatatormiddel (beta-agonist).

Personer med astma er betydeligt mere følsomme over for bronkokonstriktion induceret af metakolin end raske personer. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med ustabil astma.

### Sundhedspersoner

Provokationstesten med Provocholine må kun udføres under opsyn af en speciallæge med erfaring i alle aspekter af teknikken for inhalation af metakolinprovokationstesten, alle kontraindikationer, advarsler og forsigtighedsregler samt behandling af respirationssvigt. Lægen, der er ansvarlig for testen, skal kunne kontaktes, mens testen udføres, og om nødvendigt straks være til rådighed. Hvis lægen udfører testen selv, skal der være en anden person til rådighed, som om nødvendigt kan assistere lægen. Patienten må aldrig efterlades uden opsyn i løbet af testen. Nødstyr og medicin skal være umiddelbart tilgængeligt til at behandle akut respirationssvigt.

Laboratoriepersonale med astma eller allergi skal være særligt forsigtige og tage de nødvendige forholdsregler, når de håndterer materialet, eller hvis de udfører testen på patienter, se pkt. 6.6.



## Pædiatrisk population

Børn er også mere tilbøjelige til at udvise positive resultater på grund af ikke-astmatisk øget luftvejsrespons. Det er derfor vigtigt, at læger sørger for også at gennemgå andre mulige luftvejsstilstande i denne sammenhæng.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig behandling med Provocholine og betablokkere er kontraindiceret, se pkt. 4.3.

Følgende lægemidler i tabel 2 til behandling af astma hæmmer luftvejenes respons på Provocholine, og behandling med disse skal afbrydes inden testning på grund af varigheden af deres virkning: beta-agonister, antimuskarine lægemidler og teofyllin (se nedenstående tabel for yderligere oplysninger). Virkningerne af nyere lægemidler er ikke blevet undersøgt, se pkt. 4.4.

Metakolinprovokation bør kun overvejes for patienter, der regelmæssigt tager astmamedicin, hvis der er tvivl om diagnosen. Metakolinprovokation skal udføres efter monitoreret seponering af astmamedicinen og forudsat, at normal spirometri vedbliver. Muligheden for tilbagevenden af luftvejenes hyperresponsivitet efter seponering af astmabehandling skal også tages i betragtning, når testresultaterne fortolkes.

**Tabel 2:** Lægemidler, der kan reducere luftvejenes hyperresponsivitet og tilbageholdelsestid

Lægemidler	Min. tidsinterval fra den sidste dosis til provokationstesten (timer)
Kortvirkende beta-agonister i inhalerede standarddoser (f.eks. salbutamol 200 µg)	6
Langtidsvirkende beta-agonister (f.eks. salmeterol)	36
Ultralangtidsvirkende beta-agonister (f.eks. indacaterol, vilanterol, olodaterol)	48
Ipratropium (Atrovent 40 µg)	12
Langtidsvirkende antimuskarine lægemidler	≥ 168
Oral teofyllin	12-48

Cromoner, inhalerede kortikosteroider og leukotrien-modifikatorer har kun lille eller ingen virkning i en enkelt dosis og behøver ikke at blive tilbageholdt inden testning, medmindre hensigten er at undgå en antiinflammatorisk virkning. Varigheden af virkningen efter regelmæssig brug er uvis, men en tilbageholdelsestid på 4-8 uger er rimelig.

Normalt indtag i kosten af koffein og koffeinholdige produkter (f.eks. chokolade) har ingen indvirkning af klinisk signifikans. Tobaksrygning bør undgås 1 time før testen.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er ikke udført reproduktionsstudier med methacholinchlorid hos dyr. Det vides ikke, om methacholinchlorid kan skade fosteret, når det gives til gravide patienter.

Utilstrækkelig iltforsyning under graviditeten kan være skadelig for barnet. Provocholine må ikke gives under graviditet.

#### Amning

Det vides ikke, om methacholinchlorid udskilles i human mælk.

#### Fertilitet

Det vides ikke, om methacholinchlorid påvirker fertilitet.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Provocholine påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til systemorganklasse, og hyppigheden er defineret som følger: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); Almindelig ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); Sjælden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), Meget sjælden ( $<10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger var forbundet med 153 inhalerede methacholinchloridprovokationstests.

#### *Nervesystemet*

Ikke kendt: hovedpine, svimmelhed

#### *Luftveje, thorax og mediastinum*

Ikke kendt: irritation i svælget

Ikke kendt: Bronkokonstriktion

Ikke kendt: Bronkospasme, stramning i brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning

#### *Hud og subkutane væv*

Ikke kendt : Kløe

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

### **4.9 Overdosering**

Provocholine administreres kun ved inhalation. Hvis det administreres oralt eller ved injektion, kan overdosering af methacholinchlorid medføre synkope med hjertestop og tab af bevidsthed. Alvorlige toksiske reaktioner skal behandles med 0,5-1 mg atropinsulfat, administreret i.m. eller i.v.

### **4.10 Udlevering**

BEGR- kun til sygehuse

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: V 04 CX 03. Andre diagnostiske stoffer.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

#### Virkningsmekanisme

Methacholinchlorid er beta-methylderivatet af acetylkolin og adskiller sig hovedsageligt fra dette ved sin lange virkningsvarighed og -selektivitet. Glat bronkialmuskulatur indeholder signifikant parasymptomimetisk (kolinerg) innervation.

Det farmakologiske grundlag for provokationstesten med methacholinchlorid i opløsning er, at personer, som lider af astma, er mærkbart mere følsomme over for induceret bronkokonstriktion end raske patienter.

Bronkokonstriktion forekommer, når vagusnerven stimuleres, og acetylcholin frigives fra nerveenderne. Muskelkonstriktion er i væsentlighed begrænset til frigivelsesstedet, da acetylcholin konverteres hurtigt af acetylcholinesterase.

Hvis der er kronisk begrænsning af luftflow med en FEV<sub>1</sub>/VC på <70 %, kan testen være anormal på grund af andre patofysiologiske årsager såsom ryger-bronkitis, emfysem eller cystisk fibrose.

Sammenlignet med acetylkolin hydrolyseres methacholinchlorid langsommere af acetylcholinesterase og er praktisk talt resistent over for inaktivering af non-specifik cholinesterase eller pseudocholinesterase.

Methacholinchlorid har stærk affinitet til muskarinreceptorer, som spiller en dominerende rolle i sammentrækning af glat muskulatur, og har i modsætning til acetylkolin svag affinitet til nikotinreceptorer. Derfor har methacholinchlorid en større selektivitet for dets farmakologiske virkning mht. bronkokonstriktion.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Formålet med metakolinprovokation er at detektere hyperreaktivitet i luftvejene, som kan være til stede i forbindelse med andre luftvejstilstande, og som ikke i sig selv er en diagnose på astma. Metakolinprovokation er dog mest brugbar til at udelukke en diagnose på astma. Hos 1.500 astmapatienter og 500 patienter uden astma (både atopiske og non-atopiske) havde 90 % af astmapatienterne et medium eller meget positivt respons på methacholinchlorid. Under 5 % af personerne med allergier eller non-atopiske kontrolpersoner udviste et meget positivt respons. 27 % af patienter med allergier havde et negativt respons sammenlignet med 49 % af kontrolpersonerne. Patienter med allergier og raske patienter havde en tilsvarende forekomst af positivt respons. 30 % af patienter med allergier havde et medium-positivt respons sammenlignet med 18 % af raske patienter med en familieanamnese med astma og 8 % af kontrolpersoner med en rask familieanamnese. Der blev observeret forskelle hos raske personer, hvor der ikke var en familieanamnese med astma.

Blandt de astmatiske patienter afgjorde sværhedsgraden af astma den bronkiale sensitivitet hos forsøgspersonerne over for provokationstesten med metakolin. Sensitiviteten var fra 100 til flere tusinde gange højere end sensitiviteten hos normale forsøgspersoner. Hos tidligere astmatiske forsøgspersoner var graden af bronkokonstriktion imidlertid også forbundet med sværhedsgraden af tidligere astmatiske symptomer. Den gennemsnitlige sensitivitet hos tidligere astmatiske forsøgspersoner var cirka en tiendedel sammenlignet med astmatiske forsøgspersoner.

I populationsstudier er forekomsten af hyperreaktivitet over for methacholinchlorid mellem 8-15 %. Selvom sensitivetsniveauet hos astmatiske personer svarer til niveauet hos forsøgspersoner uden astma, responderer astmatiske forsøgspersoner på lavere gennemsnitsdoser. Mindre sensitive astmatiske personer har generelt moderate og mere stabile sygdomme.

Et studie, der undersøgte, om prostaglandinsyntese producerer metakolintolerance, viste, at reduktionen af metakolins virkning ved gentaget testning ikke kun skyldes prostaglandinsyntese og delvist må involvere andre mekanismer, såsom ændringer i metakolindeponering, agonistreceptorinteraktioner eller post-receptorrespons. Derudover kan prostaglandinhæmmere muligvis øge baseline-metakolinresponsivitet hos raske personer uden astma.

Brug af en maksimal metakolinkoncentration på 16 mg/ml i et studie, der vurderede metakolin med hensyn til forudsigelse af anstrengelsesudløst bronkokonstriktion og klinisk diagnosticering af astma, viste ingen alvorlige bivirkninger hos deltagerne i studiet.

### Pædiatrisk population

Et forsøg evaluerede metakolinsensitivitet hos 166 unge forsøgspersoner (gennemsnitsalder 10 år, interval fra 5 til 22 år), som havde normal hvilende spirometri, men som viste tegn og symptomer, der antydede hyperreaktivitet i de nedre luftveje. Der blev brugt ni koncentrationer af metakolin fra 0,075 til 25 mg/ml. Provokationstesten bekræftede sværhedsgraden af symptomer på astma, som svarede til sensitiviteten over for metakolin. Børn, som var positive, havde større sandsynlighed for at blive behandlet for astma ved opfølgningen 1 år senere.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Omfanget af systemisk absorption af metakolin efter inhalation hos mennesker kendes ikke på grund af manglen på farmakokinetiske data.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den akutte og subakutte inhalationstoksicitet af methacholinchlorid hos cynomolgusaber blev vurderet baseret på dyrenes eksponering for metakolinopløsning. Forsøg med inhaleret administration af methacholinchlorid i 7 dage hos aber (0,02, 0,08 og 0,4 mg/kg) medførte forventet dosisafhængig bronkokonstriktion.

Det akutte respons var karakteriseret ved ændringer i lungefunktionen efter 2-3 minutters eksponering og komplet bedring 30 minutter efter eksponeringsophør.

Den subakutte inhalationstoksicitet af metakolin hos aberne blev vurderet baseret på en enkelt daglig aerosoleksponering for graduerede doser metakolin i 7 dage. Der var ingen

hæmatologiske eller biokemiske ændringer, som kunne tillægges eksponering for metakolin. Der blev heller ikke observeret nogen behandlingsrelaterede histopatologiske ændringer hos eksponerede dyr. Der blev observeret ændringer i lungernes mekaniske karakteristika hos dyrene eksponeret for metakolin i 7 dage.

Der foreligger ingen data vedrørende genotoksicitet. Der er ikke udført langsigtede dyreforsøg vedrørende den karcinogene effekt af methacholinchlorid. Der er heller ikke udført reproduktionstoksicitetsstudier.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

- Ikke rekonstituerede hætteglas (pulver): 3 år.
- Rekonstituerede hætteglas skal bruges straks, eventuelt overskydende produkt skal kasseres. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontamination.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

- Ikke rekonstituerede hætteglas (pulver): Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Rekonstituerede hætteglas: Rekonstituerede og fortyndede opløsninger af lægemidlet skal anvendes straks, eventuelt overskydende produkt skal kasseres. (Se pkt. 6.3).

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Provocholine leveres i et 20 ml ravfarvet hætteglas af glas af type I med bromobutylgummiprop og aftagelig hætte indeholdende 100 mg methacholinchlorid, pakket i en æske med 6 hætteglas.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Provocholine er en potent bronkokonstriktor. Pulveret må ikke inhaleres. Undgå at håndtere dette produkt, hvis du lider af astma eller høfeber. Et filter med lav resistens skal anvendes til udåndingsporten på ethvert doseringsapparat efter behov for at forhindre Provocholin<sup>®</sup>-aerosol i at blive frigivet i luften i lokalet.

Den rekonstituerede Provocholine-opløsning er en klar og farveløs opløsning uden fremmede partikler. Rekonstituerede hætteglas skal anvendes straks. Ikke anvendt væske skal bortskaffes sikkert.

Når Provocholine anvendes, skal ikke anvendt opløsning kasseres fra nebulisatoren efter hver koncentration.

Efter testen skal nebulisatorer, der kan genbruges, steriliseres i henhold til producentens anbefalinger. Nebulisatorer til engangsbrug skal kasseres på korrekt vis.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ACIC Europe Limited  
Leontiou, 163  
CLERIMOS BUILDING, 2<sup>nd</sup> floor  
3022 Limassol  
Cypern

**Repræsentant**

ACIC Europe Limited  
Petousis Bos Building, Unit 3  
21 Georgiou Drosini Street  
3085 Limassol  
Cypern

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

61541

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

23. september 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-