

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Provocholine 100 mg pulver til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 100 mg metakolinklorid

### 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

Hvitt eller off-white pulver

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til diagnostisk bruk.

Provocholine er indikert hos voksne og barn som er 5 år og eldre som er i stand til å utføre reproducerbar spirometri for diagnostisering av uspesifikk bronkial hyperreaktivitet som ikke har klinisk åpenbar astma, men med en klinisk historie som tyder på tilstanden og med normal spirometri (se pkt. 4.2 og pkt. 5.1).

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

##### Dosering

##### **Voksne og barn som er 5 år og eldre:**

Provocholine administreres kun som inhalasjonsvæske til nebulisator.

Spirometri må utføres før en Provocholine provokasjonstest blir gjort. For at en pasient skal kunne gjennomgå testen, må vedkommende presentere med grunnlinje FEV<sub>1</sub> (forsert ekspiratorisk volum første sekundet) større enn eller lik 60 % av forventet verdi (hos voksne og barn) og større enn eller lik 1,5 l (hos voksne).

Ved oppstart av Provocholine provokasjonstest og før nebulisering med Provocholine, bør FEV<sub>1</sub> måles etter eksponering for forstøvet fortynningsmiddel (post-diluent FEV<sub>1</sub>).

Metakolinprovokasjonstesten anses som positiv dersom det er en reduksjon i FEV<sub>1</sub> på 20 % eller mer fra FEV<sub>1</sub> med anbefalt fortynningsmiddel. Testen bør stoppes på dette tidspunkt.

Reduksjonsverdien må beregnes og registreres før testen med Provocholine startes.

## Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Provocholine hos barn i alderen 0 til 5 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Veiledning for rekonstituering og fortynning før administrering

Merk: Ikke inhaler pulveret. Ikke håndter dette produktet dersom du lider av astma eller allergier. Alle fortynninger må gjøres med natriumklorid 0,9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av tomme, sterile borosilikathetteglass type I. Etter å ha tilsatt natriumkloridløsningen, rist hvert hetteglass til du får en klar løsning.

#### Klargjøring av seriefortynninger:

Se tabell 1A og tabell 1B for klargjøring av seriefortynninger av Provocholine for henholdsvis dobling av konsentrasjoner/doser og firedobling av konsentrasjoner/doser.

**Tabell 1A: Klargjøring av seriefortynninger ved bruk av et enkelt hetteglass med Provocholine pulver (100 mg) til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning (metakolinklorid) - dobling av konsentrasjoner eller doser**

Ta	Tilsett natriumklorid 0,9 %	Provocholine-konsentrasjon	Provocholine-dose*
100 mg Provocholine	6,25 ml	16 mg/ml (A)	380 mikrogram
3 ml av fortynning A	3 ml	8 mg/ml (B)	190 mikrogram
3 ml av fortynning B	3 ml	4 mg/ml (C)	95 mikrogram
3 ml av fortynning C	3 ml	2 mg/ml (D)	47,5 mikrogram
3 ml av fortynning D	3 ml	1 mg/ml (E)	23,75 mikrogram
3 ml av fortynning E	3 ml	0,5 mg/ml (F)	11,875 mikrogram
3 ml av fortynning F	3 ml	0,25 mg/ml (G)	5,938 mikrogram
3 ml av fortynning G	3 ml	0,125 mg/ml (H)	2,969 mikrogram
3 ml av fortynning H	3 ml	0,0625 mg/ml (I)	1,484 mikrogram
3 ml av fortynning I	3 ml	0,0312 mg/ml (J)	0,742 mikrogram

\*Dose med Provocholine som korresponderer med hver Provocholine-konsentrasjon ble bestemt basert på dosen levert fra English Wright-forstøveren i to (2) minutter med forstøvning med tørr trykkluft til å drive forstøveren med en trykkregulator satt til 50 lb/in<sup>2</sup> for å produsere en effekt på 10 % av 0,13 ml·min<sup>-1</sup> (eller g·min<sup>-1</sup>) (målt gravimetrisk). English Wright-forstøveren genererer aerosol med partikler mellom 1,0 og 1,5 mikrom aerodynamisk partikkelmasse median diameter (MMD). Forstøvere med MMD mellom 1,0 og 3,6 mikrom påvirker ikke responsen. Andre egnede forstøvere kan brukes så lenge enhetens utgang og partikkelstørrelse er karakterisert (eller at

forstøveren er kjent for å levere en aerosol med MMD mellom 1,0 og 3,6 mikrom), og dosen beregnes (se Administrasjonsmåte).

**Tabell 1B: Klargjøring av seriefortynninger ved bruk av et enkelt hetteglass med Provocholine pulver (100 mg) til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning (metakolinklorid) - firedobling av konsentrasjoner eller doser**

Ta	Tilsett natriumklorid 0,9 %	Provocholine-konsentrasjon	Provocholine-dose*
100 mg Provocholine	6,25 ml	16 mg/ml (A)	380 mikrogram
3 ml av fortynning A	9 ml	4 mg/ml (B)	95 mikrogram
3 ml av fortynning B	9 ml	1 mg/ml (C)	23,75 mikrogram
3 ml av fortynning C	9 ml	0,25 mg/ml (D)	5,938 mikrogram
3 ml av fortynning D	9 ml	0,0625 mg/ml (E)	1,484 mikrogram

\*Dose med Provocholine som korresponderer med hver Provocholine-konsentrasjon ble bestemt basert på dosen levert fra English Wright-forstøveren i to (2) minutter med forstøvning med tørr trykkluft til å drive forstøveren med en trykkregulator satt til 50 lb/in<sup>2</sup> for å produsere en effekt på 10 % av 0,13 ml·min<sup>-1</sup> (eller g·min<sup>-1</sup>) (målt gravimetrisk). English Wright-forstøveren genererer aerosol med partikler mellom 1,0 og 1,5 mikrom aerodynamisk partikkelmasse median diameter (MMD). Forstøvere med MMD mellom 1,0 og 3,6 mikrom påvirker ikke responsen. Andre egnede forstøvere kan brukes så lenge enhetens utgang og partikkelstørrelse er karakterisert (eller at forstøveren er kjent for å levere en aerosol med MMD mellom 1,0 og 3,6 mikrom), og dosen beregnes (se Administrasjonsmåte).

Bruk et sterilt hydrofilt bakterieretentivt filter med porestørrelse 0,22 mikrom (Millex GV 0,22 mikrom) ved overføring av løsningen fra hvert hetteglass (minst 2 ml) til forstøveren.

### Administrasjonsmåte

Testingen skal kun utføres under spesialistmedisinsk tilsyn av en lege som er kjent med alle aspekter av metakolinprovokasjonstesten, se pkt. 4.4.

#### **1. Dosering**

Firedobling av trinn anbefales for klinisk testing, men hvis metakolinprovokasjonstesting brukes for å bestemme endringer i luftveisreaktivitet etter behandling hos pasienter som er kjent for å ha astma, vil bruk av doble doser gi mer presise PD<sub>20</sub>-verdier.

#### **2. «tidal breathing»-metode:**

For kliniske studier med Provocholine ved bruk av «tidal breathing»-metoden, ble den nå foreldede English Wright-forstøveren brukt der tørr trykkluft ble benyttet for å drive forstøveren, med en trykkregulator satt til 50 lb/in<sup>2</sup> for å produsere en ytelse innen 10 % av 0,13 ml·min<sup>-1</sup> (eller g·min<sup>-1</sup>) (målt gravimetrisk) og en forstøvningstid på to (2) minutter. English Wright-forstøveren genererer aerosol med partikler mellom 1,0 og 1,5 mikrom

aerodynamisk partikkelmasse median diameter (MMD). MMD mellom 1,0 og 3,6 mikrom er akseptabelt.

Følgende «tidal breathing»-metode er basert på bruk av den for tiden tilgjengelige Hudson RCI MicroMist Small Volume-forstøveren ved å bruke tørr komprimert luft for å drive forstøveren, med en trykkregulator satt til 50 lb/in<sup>2</sup> (psi) og strømningsregulator satt til en strømningshastighet på 4,5 LPM (liter per minutt) med en forstøvningstid på **ett (1) minutt**.

- Under disse forholdene var enhetens ytelse innenfor 10 % av 0,13 ml·min<sup>-1</sup> (eller g·min<sup>-1</sup>) (målt gravimetrisk) lik forholdene som ble brukt for English Wright-forstøver i de kliniske studiene.
- Målt MMD var 3,4 mikrom, dvs. innenfor akseptabelt område for MMD på 1,0 – 3,6 mikrom.
- Ved bruk av Hudson RCI MicroMist Small Volume-forstøver, var levert dose av respirasjonsfraksjonen for 16 mg/ml Provocholine-oppløsningen ca. 380 mikrogram, den samme som vist i tabell 1A og tabell 1B.

1. Bruk Hudson RCI MicroMist Small Volume-forstøveren og tørr trykkluft til å drive forstøveren.
2. Bruk en 3 ml sprøyte og nål, trekk opp 2–3 ml fortynningsmiddel (natriumklorid 0,9 %) og plasser det i forstøverhetteglasset. Fest forstøveren og nødvendig slange til tørrtrykkluftkilden.
3. På dette tidspunktet skal pasienten bli fortalt at påfølgende aerosoler kan gi mild hoste, tetthet i brystet eller korpustethet. Fortell pasienten at dersom disse symptomene blir ubehagelige, må ansiktsmasken eller munnstykket fjernes og inhalering av aerosolen stoppes umiddelbart. Forsøk å unngå å antyde at disse symptomene definitivt vil utvikle seg, ettersom bare forslag om dette kan senke FEV<sub>1</sub>. Husk at oppfatningen av innsnevring av luftveiene kan variere betydelig mellom forsøkspersoner, noe som gjør det tilrådelig å se på og lytte etter andre tegn som tung pust og endret pustemønster. Instruksjoner om å slutte å inhalere aerosol dersom symptomer blir plagsomme, bør gjentas før hver dose.
4. Be pasienten om å slappe av og puste inn aerosolen rolig («tidal breathing») i 1 minutt.
5. Plasser ansiktsmasken løst over nesen og munnen eller munnstykket i munnen (med en neseklemme) på pasienten. Forstøveren skal holdes loddrett. Pasienten bør holde forstøveren slik at man unngår å varme opp oppløsningen og deretter endre resultatet.
6. Still trykkregulatoren på 50 lb/in<sup>2</sup> (psi) og start forstøveren ved å stille strømningsregulatoren på en strømningshastighet på 4,5 LPM. Start stoppeklokken umiddelbart.
7. Etter nøyaktig ett minutt, slå av forstøveren og strømningsmåleren, fjern ansiktsmasken eller munnstykket fra pasienten og kast resten av oppløsningen i forstøveren.

Mål FEV<sub>1</sub> 30 og 90 sekunder etter endt inhalasjon. Disse verdiene kan være igjen ved mettet omgivelses (spirometer) temperaturtrykk (ATPS). Dersom post-fortynningsmiddel FEV<sub>1</sub> faller med 20 % eller mer fra gjennomsnittlig grunnlinje FEV<sub>1</sub>, må man ikke gi ytterligere inhalasjoner og gå videre til trinn 10. Dersom post-fortynningsmiddel FEV<sub>1</sub> faller med mindre enn 20 %, fortsett med trinn 8.

8. Dosen/konsentrasjonen av den første aerosolen av Provocholine for metakolinprovokasjonstesten er enten 1,484 mikrogram/0,0626 mg/ml (ved firedobling av dosen) eller 0,742 mikrogram/0,0312 mg/ml (ved dobling av dosen). Påfølgende doser blir gitt med 5-minutters intervaller i dobling eller firedobling av doser/konsentrasjoner i

henhold til doseringstrinn beskrevet i tabell 1 A eller tabell 1 B.

9. Gjenta trinn 1 til 8 med hver økende dose/konsentrasjon av Provocholine inntil FEV<sub>1</sub> har falt med 20 % eller mer fra post-fortynningsmiddel FEV<sub>1</sub>, eller den høyeste dosen/konsentrasjonen i tabell 1A eller tabell 1B er gitt. Ikke gi ytterligere doser av Provocholine på dette tidspunktet. Registrer den siste og nest siste dosen av Provocholine før inhalering avsluttes.
10. Etter at testen er fullført, gi pasienten to puffer av en β-agonist. Vent 10 minutter og mål FEV<sub>1</sub> og VC (Vital Capacity). Pasienter skal ikke få forlate laboratoriet før FEV<sub>1</sub> har kommet tilbake til 90 % av grunnlinjen.

Etter testing med Provocholine, kan en beta-agonist administreres for å fremskynde tilbakeføringen til FEV<sub>1</sub>-grunnverdien og for å lindre pasientens ubehag. Flertallet av pasientene går tilbake til normal lungefunksjon innen 5 minutter etter administrering av en bronkodilator eller innen 30–45 minutter uten bronkodilator.

European Respiratory Society (ERS) teknisk standard for bronkial provokasjonstesting oppgir at andre egnede forstøvningsmidler kan brukes så lenge enhetens utgang og partikkelstørrelse er karakterisert for å muliggjøre beregning av dosen. Kunnskap om enheten relatert til enhetens utgang per minutt, fordelingen av partikkelstørrelse, timing av «tidal breathing» og forholdet mellom inspirasjonstid og total pustetid muliggjør beregning av Provocholine-dosen.

Erstatning med forstøverenheter med forskjellige egenskaper (utgangshastighet og partikkelstørrelsesfordeling) vil kunne forventes å levere en annen metakolindose med samme konsentrasjon av oppløsningen.

I tilfelle substitusjon av forstøverenhet og for å forbedre teststandardiseringen, vil det være viktig å rapportere aerosolmengde/luftveisrespons på metakolin når det gjelder dose/PD<sub>20</sub>, og ikke konsentrasjon/PC<sub>20</sub>.

### **Beregning og tolkning av resultater:**

Enten den provoserende dosen eller den provoserende konsentrasjonen, som forårsaker et 20 % fall i FEV<sub>1</sub> (PD<sub>20</sub> eller PC<sub>20</sub>), kan beregnes som beskrevet nedenfor:

#### **1. Beregning av PD<sub>20</sub>**

Beregn PD<sub>20</sub> som følger:

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

Der:

D1 = nest siste Provocholine-dose (< 20 % FEV<sub>1</sub> reduksjon)

D2 = siste Provocholine-dose (> 20 % FEV<sub>1</sub> reduksjon)

R1 = % FEV<sub>1</sub> reduksjon etter D1

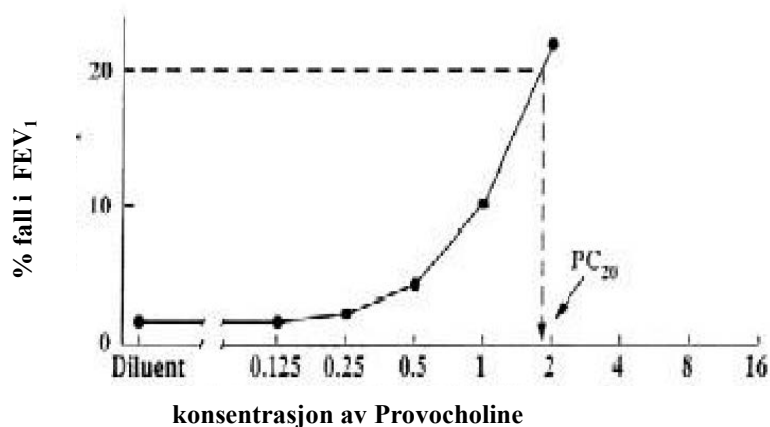
R2 = % FEV<sub>1</sub> reduksjon etter D2

#### **2. Beregning av PC<sub>20</sub>**

Med «tidal breathing»-metoden, kan luftveisrespons uttrykkes som den konsentrasjonen av Provocholine som provoserer et fall i FEV<sub>1</sub> av 20 % (PC<sub>20</sub>). Prosentfall i FEV<sub>1</sub> kan beregnes ved å bruke gjennomsnittlig grunnlinje FEV<sub>1</sub>, som vist nedenfor:

$$\% \text{ fall i FEV}_1 = \frac{\text{gjennomsnittlig grunnlinje FEV}_1 - \text{lavest FEV}_1 \text{ post-Provocholine}}{\text{gjennomsnittlig grunnlinje FEV}_1} \times 100$$

% fall i FEV<sub>1</sub> blir deretter plottet mot den økende konsentrasjonen av Provocholine (logaritmisk skala). PC<sub>20</sub> oppnås ved lineær interpolasjon mellom de to siste punktene, som vist i figur 1 nedenfor.



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

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

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

Der:

C1 = nest siste konsentrasjon (< 20 % fall i FEV<sub>1</sub>)

C2 = siste konsentrasjon (> 20 % fall i FEV<sub>1</sub>)

R1 = % fall i FEV<sub>1</sub> etter C1

R2 = % fall i FEV<sub>1</sub> etter C2

### 3. Tolkning av resultater

Et negativt (normalt) metakolinprovokasjonsresultat er definert som en FEV<sub>1</sub>-reduksjon på under 20 % etter at alle dosene er blitt administrert (ERS tekniske standard for bronkial provokasjonstesting definerer også en negativ metakolinprovokasjonstest som en PD<sub>20</sub> > 380 mikrogram, PD<sub>20</sub> > 16 mg/ml).

### 4.3 Kontraindikasjoner

Provocholine er kontraindisert i følgende tilfeller:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre parasymptomimetiske midler eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hos barn under 5 år.
- Klinisk åpenbar astma, tungpustethet eller med resultater på eller under grunnlinjen på respirasjonsfunksjonstestene (pasienter med en FEV<sub>1</sub>-grunnlinje mindre enn 60 % av forventet (hos voksne og barn) og med en FEV<sub>1</sub>-grunnlinje mindre enn 1,5 l (hos voksne).
- Pasienter som behandles med betablokkere, siden responsen på metakolinklorid kan forsterkes eller forlenges, og pasienten kanskje ikke reagerer lett på behandlingen som brukes til å gjenopprette respirasjon og lindre symptomer.
- Gjentatt administrering av Provocholine ved inhalering av doser som er høyere enn dosen som ble gitt på dagen for diagnosetesten, er kontraindisert.
- Bradykardi
- Kjent aortaaneurisme
- Hjerteinfarkt eller hjerneslag de siste 3 månedene.
- Ukontrollert hypertensjon.
- Pasient med myasthenia gravis som gjennomgår behandling med kolinesterasehemmere.
- Nylig øyeoperasjon eller risiko for forhøyelse av intrakranielt trykk
- Lungeemboli
- Graviditet
- Amming

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Generelt

For å sørge for en sikker og effektiv bruk av provokasjonstesting med Provocholine, bør pasienter informeres om symptomene som kan oppstå som et resultat av testingen og hvordan de skal håndtere dem.

Ta full klinisk åndedrettsanamnese før du går i gang med metakolinprovokasjon. fordi det forekommer falske positive testresultater med metakolin under andre luftveisforhold, for eksempel etter influensa, øvre luftveisinfeksjoner eller immunisering, hos veldig unge eller veldig gamle pasienter eller hos pasienter med kroniske lungesykdommer (cystisk fibrose, sarkoidose, tuberkulose, kronisk obstruktiv lungesykdom). Provokasjonstesting kan være positivt hos pasienter med allergisk rhinitt uten astma, hos røykere eller hos pasienter utsatt for luftforurensninger.

Det er viktig at grunnlinje-spirometri er nøyaktig. Dersom grunnlinje-spirometri ikke utføres eller måles nøyaktig, og den første FEV<sub>1</sub> undervurderes, kan det hende at etterfølgende fall etter inhalering av Provocholine-løsninger ikke blir oppdaget, noe som resulterer i for høy dose og overdreven bronkokonstriksjon.

Feil i utføringen av metakolinprovokasjonstesten kan føre til falsk-positive resultater.

## Administrasjonsrute

Provocholine skal kun administreres ved inhalering.

## Pasienter

Administrering av Provocholine hos pasienter med epilepsi, hjerte- og karsykdommer, vagotoni, magesår, skjoldbruskkjertelsykdom, urinveisobstruksjon eller andre tilstander som kan bli påvirket av et kolinergisk middel, bør kun utføres dersom legen anser at forholdet mellom risiko og fordel er positivt for pasienten.

Som et resultat av administrering av Provocholine kan alvorlig bronkokonstriksjon og en reduksjon i luftveisfunksjonen oppstå. Pasienter med hyperreaktivitet i luftveiene kan oppleve bronkokonstriksjon med doser så lave som 0,031 mg/ml. Dersom det oppstår alvorlig bronkokonstriksjon, må dette omgående reverseres ved administrering av et hurtigvirkende inhalert bronkodilatormiddel (beta-agonist).

Personer som lider av astma er merkbart mer følsomme for bronkokonstriksjon induisert av metakolin enn friske personer. Forsiktighet er nødvendig hos pasienter med skjær astma.

## Medisinsk personell

Provokasjonstesting for Provocholine må kun utføres under spesialistmedisinsk tilsyn av en lege som er kjent med alle aspekter av testteknikken med metakolin-inhalasjonsprovokasjon, alle kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler, og håndtering av respirasjonssvikt. Legen som er ansvarlig for testingen må kunne kontaktes mens den blir utført og være tilgjengelig umiddelbart hvis nødvendig. Hvis legen utfører testingen selv, må en annen person være tilgjengelig for å hjelpe om nødvendig. Pasienten må aldri forlates uten tilsyn under testingen. Nødutstyr og medisiner må være tilgjengelig umiddelbart for å behandle akutt respirasjonssvikt.

Laboratoriepersonell med astma eller allergier bør være spesielt forsiktige og iverksette nødvendige tiltak når de håndterer materialet, eller dersom de utfører test på pasienter, se pkt. 6.6.

## Pediatrik populasjon

Det er også mer sannsynlig at barn viser positive resultater på grunn av ikke-astmatisk økt luftveisrespons. Derfor er det viktig for leger å sørge for at andre mulige tilstander i luftveiene også blir gjennomgått i denne sammenhengen.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

Følgende legemidler i tabell 2 for behandling av astma hemmer luftveienes respons på Provocholine. Behandlingen med disse legemidlene må avbrytes før testingen, på grunn av varigheten av effekten deres: beta-agonister, antimuskarinika og teofyllin (se tabellen nedenfor for mer informasjon). Effekt av nyere legemidler er ikke undersøkt, se pkt. 4.4.

Metakolinprovokasjon bør kun vurderes for pasienter som bruker fast astmamedisin dersom man er i tvil om nøyaktigheten av diagnosen. Metakolinprovokasjon bør utføres etter overvåket seponering av astmamedisin og forutsatt at normal spirometri vedvarer. Man bør huske muligheten for rebound



luftveishyperresponsivitet etter seponering av astma-behandling ved tolking av testresultatene.

**Tabell 2:** Legemidler som kan redusere luftveishyperresponsivitet og tilbakeholdelsestid

<b>Legemidler</b>	<b>Min. tidsintervall fra siste dose til provokasjonstesting (timer)</b>
Korttidsvirkende $\beta$ -agonister i konvensjonelle inhalerte doser (f.eks. Salbutamol 200 mikrog)	6
Langtidsvirkende $\beta$ -agonister (f.eks. salmeterol)	36
Ultra-langtidsvirkende $\beta$ -agonister (f.eks. indakaterol, vilanterol, olodaterol)	48
Ipratropium (Atrovent 40 mikrog)	12
Langtidsvirkende anti-muskarine midler	$\geq 168$
Oralt teofyllin	12–48

Kromoner, inhalerte kortikosteroider og leukotrienmodifiserende midler har liten eller ingen effekt i enkeltdose, og trenger ikke å holdes tilbake før testing med mindre hensikten er å avlaste en betennelsesdempende effekt; virkningens varighet etter regelmessig bruk er usikker, men en tilbakeholdelsestid på 4–8 uker er rimelig.

Normale mengder av koffein og koffeinrelaterte produkter (f.eks. sjokolade) har ingen effekt av klinisk betydning. Røyking av tobakk bør unngås 1 time før testen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det har ikke vært utført reproduksjonsstudier med metakolinklorid hos dyr. Det er ikke kjent om metakolinklorid kan forårsake skade på fosteret når det administreres til gravide pasienter. Utilstrekkelig oksygentilførsel under graviditet kan være skadelig for barnet. Provocholine skal ikke brukes under graviditet.

##### Amming

Det er ukjent om metakolinklorid skilles ut i morsmelk.

##### Fertilitet

Det er ikke kjent om metakolinklorid påvirker fertilitet. \_

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Provocholine har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningene oppført nedenfor er klassifisert utifra frekvens og systemorganklasse.

Frekvensgrupperinger er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkninger var assosiert med 153 provokasjonstester med inhalert metakolinklorid.

#### *Neurologiske sykdommer*

Ikke kjent: Hodepine, svimmelhet

#### *Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

Ikke kjent: Irritasjon i halsen

Ikke kjent: Bronkokonstriksjon

Ikke kjent: Bronkospasme, tetthet i brystet, hoste, tungpustethet

#### *Hud- og underhudssykdommer*

Ikke kjent: Kløe

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

## **4.9 Overdosering**

Provocholine administreres kun ved inhalasjon. Ved administrering oralt eller ved injeksjon kan overdose av metakolinklorid forårsake synkope, med hjertestans og tap av bevissthet. Alvorlige toksiske reaksjoner bør behandles med 0,5–1 mg atropinsulfat, administrert i.m. eller i.v.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre diagnostika, ATC-kode: V04CX03

#### Virkningsmekanisme

Metakolinklorid er  $\beta$ -metylderivat av acetylkolin og skiller seg hovedsakelig fra dette i sin lange varighet og selektivitet av virkningen. Bronkial glatt muskulatur inneholder betydelig parasymptomimetisk (kolinerg) innervasjon.

Det farmakologiske grunnlaget for provokasjonstesting med metakolinklorid i løsnings er at individer som lider av astma er merkbart mer følsomme for induisert bronkokonstriksjon enn friske personer.

Bronkokonstriksjon oppstår når vagusnerven stimuleres, og acetylkolin frigjøres fra nerveendene. Muskelsammentrekning er i det vesentlige begrenset til frigjøringsstedet, siden acetylkolin raskt omdannes av acetylkolinesterase.

Ved kronisk luftstrømsbegrensning med en FEV<sub>1</sub>/VC på  $< 70\%$ , kan testen være unormal på grunn

av andre patofysiologiske årsaker som røyke-bronkitt, emfysem eller cystisk fibrose.

Sammenlignet med acetylkolin, hydrolyseres metakolinklorid saktere av acetylkolinesterase, og er praktisk talt resistent mot inaktivering ved ikke-spesifikk kolinesterase eller pseudokolinesterase.

Metakolinklorid har en sterk affinitet for muskarinreseptorer som spiller en dominerende rolle i sammentrekning av glatt muskulatur og har i motsetning til acetylkolin en svak affinitet for nikotinreseptorer. Derfor har metakolinklorid en større selektivitet i sin farmakologiske virkning for bronkokonstriksjon.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Metakolinprovokasjon har som mål å oppdage hyperreaktivitet i bronkiene i luftveiene, noe som kan være forbundet med andre luftveisforhold, og som ikke i seg selv er diagnostisk for astma. Metakolinprovokasjon er imidlertid mest nyttig for å ekskludere en astma-diagnose. Hos 1500 astmapasienter og 500 ikke-astmapasienter (både atopisk og ikke-atopisk) hadde 90 % av de astmatiske pasientene en middels eller meget positiv respons på metakolinklorid. Mindre enn 5 % av individer med allergier eller ikke-atopiske kontrollpersoner viste en meget positiv respons. 27 % av pasientene med allergi hadde en negativ respons sammenlignet med 49 % av kontrollpersonene. Pasienter med allergier og friske pasienter hadde en lignende forekomst av positive responser. 30 % av pasientene med allergi hadde en middels positiv respons sammenlignet med 18 % av sunne pasienter med familiehistorie med astma og 8 % av kontrollpersoner med en frisk familiehistorie. Forskjeller ble observert med friske personer der det ikke er familiehistorie med astma.

Blant pasienter med astma bestemte alvorlighetsgraden av astma bronkialfølsomheten hos forsøkspersonene ved provokasjonstesting med metakolin. Følsomheten varierte fra 100 til flere tusen ganger sammenlignet med den hos normale personer. Hos personer som tidligere hadde hatt astma var nivået av bronkokonstriksjon imidlertid også relatert til alvorlighetsgraden av tidligere astmatiske symptomer. Den gjennomsnittlige følsomheten hos personene som tidligere hadde hatt astma var omtrent en tidel sammenlignet med personer med astma.

I populasjonsstudier varierer forekomsten av hyperreaktivitet mot metakolinklorid fra 8 til 15 %. Mens følsomhetsnivået hos personer med astma er likt det som vises hos personer uten astma, responderer personer med astma på gjennomsnittlig lavere doser. Mindre følsomme astmatikere har generelt moderat, mer stabil sykdom.

En studie som undersøkte om prostaglandinsyntese gir metakolintoleranse, viste at dempingen av metakolinets effekt ved gjentatt testing ikke kun skyldes prostaglandinsyntese og delvis må involvere andre mekanismer, for eksempel endringer i metakolindeponering, agonist-reseptor-interaksjoner, eller post-reseptor-responser. I tillegg kan prostaglandininhibitorer øke metakolinreaksjonsevnen hos friske personer uten astma.

I en studie som vurderte metakolin for å forutsi treningsindusert bronkokonstriksjon og en klinisk diagnose av astma ble det brukt maksimal metakolinkonsentrasjon på 16 mg/ml. Ingen alvorlige bivirkninger utviklet seg hos deltakerne i studien.

### Pediatrik populasjon

En studie evaluerte metakolinsensitivitet hos 166 unge forsøkspersoner (gjennomsnittsalder 10 år, mellom 5 og 22 år) som hadde normal hvilespirometri, men som hadde tegn og symptomer som antydte hyperreaktivitet i nedre luftveier. Ni konsentrasjoner av metakolin fra 0,075 til 25 mg/ml ble brukt. Provokasjonstesten bekreftet alvorlighetsgraden av symptomer på astma som matchet følsomheten for metakolin. Barn som var positive hadde større sannsynlighet for å være under astmabehandling ved 1-års oppfølging.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Omfanget av systemisk absorpsjon av metakolin etter inhalasjon hos mennesker er ukjent på grunn av fravær av farmakokinetiske data.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt og subakutt inhalasjonstoksisitet av metakolin i form av metakolinhydroklorid hos cyanomologus-aper ble vurdert ved eksponering av dyr for metakolinoppløsning. Studier av inhalert administrering av metakolinhydroklorid i 7 dager hos aper (0,02, 0,08 og 0,4 mg/kg) førte til forventet doseavhengig bronkokonstriksjon.

Akuttresponsen var preget av endringer i lungefunksjon etter 2–3 minutters eksponering og fullstendig forbedring 30 minutter etter avsluttet eksponering.

Subakutt inhalasjonstoksisitet av metakolin ble vurdert ved en enkelt daglig aerosoleksponering av aper for graderte doser metakolin i 7 dager. Det var ingen hematologiske eller biokjemiske endringer som kan tilskrives eksponering for metakolin. Det ble heller ikke observert behandlingsrelaterte histopatologiske forandringer hos utsatte dyr. Det ble observert endringer i de mekaniske egenskapene til lungene hos de dyrene som ble utsatt for metakolin i 7 dager.

Det finnes ingen data om genotoksisitet. Ingen langvarige dyrestudier av karsinogen effekt av metakolinhydroklorid er utført. Det er heller ikke utført studier på reproduksjonstoksisitet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpstoffer

Ingen.

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

- Uåpnet hetteglass (før rekonstituering): 3 år.
- Etter rekonstituering: Oppløsningen skal brukes umiddelbart, og resten skal kasseres. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

- Uåpnet hetteglass (pulver) før rekonstituering: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Etter rekonstituering: Rekonstituerte og fortynnete oppløsninger av legemidlet skal brukes øyeblikkelig, og resten skal kasseres. (Se pkt. 6.3)

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Provocholine leveres i en type I 20 ml gult hetteglass av glass med bromobutylgummipropp med en hette som kan vippes av, og inneholder 100 mg metakolinhydroklorid. Det er pakket i en eske som

inneholder 6 hetteglass.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Provocholine er en potent bronkokonstriktor. Ikke inhaler pulveret. Ikke håndter dette materialet dersom du har astma eller allergier. Det bør, om nødvendig, brukes et lavresistens-filter på ekspirasjonsporten på ethvert doseringsapparat, for å forhindre at Provocholine aerosol frigjøres i luften i rommet.

Den rekonstituerte Provocholine-oppløsningen er en klar og fargeløs løsning uten fremmede partikler. Etter rekonstituering skal oppløsningen brukes umiddelbart. All ubrukt væske skal kasseres på en sikker måte.

Ved bruk av Provocholine bør eventuell ubrukt oppløsning kasseres fra forstøveren etter hver konsentrasjon.

Etter testen bør gjenbrukbare forstøvere steriliseres i henhold til produsentens anbefalinger. Engangsforstøvere skal kasseres på korrekt måte.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ACIC Europe Limited Leontiou, 163  
CLERIMOS BUILDING, 2<sup>nd</sup> floor  
3022  
Limassol  
Kypros  
tlf: +357-25-578696  
faks: +357-25-563980  
e-post: [medinfo@aciceurope.eu](mailto:medinfo@aciceurope.eu)

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

18-12410

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. juni 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

08.06.2020