

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Provocholine 100 mg pulver till lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 100 mg metakolinklorid

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till lösning för nebulisator

Vitt till benvitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Provocholine är avsett för vuxna och barn (5 år och äldre) kapabla att utföra reproducerbar spirometri för diagnos av icke-specifik bronkial hyperreaktivitet. Personerna behöver inte ha kliniskt uppenbar astma men en klinisk anamnes som tyder på tillståndet och med normal spirometri (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn (5 år och äldre):

Provocholine administreras endast i lösning för inhalation.

Baslinjesspirometri måste utföras innan ett provokationstest med Provocholine påbörjas. För att en patient ska kunna genomföra testet måste han/hon ha baslinje-FEV₁ (forcerad expiratorisk volym på en sekund) större än eller lika med 60 % av det förväntade värdet (hos vuxna och barn) och större än eller lika med 1,5 liter (hos vuxna).

I början av provokationstestet med Provocholine och före nebulisering med Provocholine ska FEV₁ mätas efter exponering för det nebuliserade spädningsmedlet (FEV₁ efter spädningsmedel). Provokationstest med metakolin anses positivt om det sker en minskning av FEV₁ på 20 % eller mer från FEV₁ med det rekommenderade spädningsmedlet. Testet ska avbrytas vid denna tidpunkt. Minskningvärdet måste beräknas och registreras före start av testet med Provocholine .

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Provocholine för barn yngre än 5 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Anvisningar för beredning och spädning före administrering

Observera: Inhalera inte pulvret. Hantera inte läkemedlet om du lider av astma eller allergier. Alla spädningar måste ske med 0,9 % natriumkloridlösning för injektion i tomma sterila injektionsflaskor av borsilikatglas av typ I. Skaka varje injektionsflaska efter tillsättning av natriumkloridlösningen tills du erhåller en klar lösning.

Förberedelse av seriespädningar:

Se tabell 1A och tabell 1B för förberedelse av seriespädningar av Provocholine för fördubblade koncentrationer/doser respektive fyrdubblade koncentrationer/doser.

Tabell 1A: Förberedelse av seriespädningar med användning av en enstaka injektionsflaska med Provocholine -pulver (100 mg) till lösning för nebulisator (metakolinklorid) – fördubblade koncentrationer eller doser

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

*Provocholine -dosen motsvarande varje Provocholine -koncentration fastställdes baserat på dosen som tillförs från English Wright-nebulisatorn i två (2) minuters nebulisering med användning av torr tryckluft för att driva nebulisatorn med en tryckregulator inställd på 3,4 bar för att ge utgångsvärde inom 10 % av $0,13 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (eller $\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$) (mätt gravimetriskt). English Wright-nebulisatorn genererar aerosol med partiklar mellan 1,0 och 1,5 μm aerodynamisk diameter (mass median diameter, MMD). Nebulisatorer med MMD mellan 1,0 och 3,6 μm påverkar inte responsen. Andra lämpliga nebulisatorer kan användas så länge som enhetens utgångsvärde och partikelstorlek är karakteriserad (eller nebulisatorn är känd för att tillföra aerosol med MMD mellan 1,0 och 3,6 μm) och dosen beräknas (se Administreringsätt).

Tabell 1B: Förberedelse av seriespädningar med användning av en enstaka injektionsflaska med Provocholine -pulver (100 mg) till lösning för nebulisator (metakolinklorid) – fyrdubblade koncentrationer eller doser

Ta	TILLSÄTT 0,9 % NATRIUM- KLORID	Provocholine- koncentration	Provocholine- dos*
100 mg Provocholine	6,25 ml	16 mg/ml (A)	380 mikrogram
3 ml spädning A	9 ml	4 mg/ml (B)	95 mikrogram
3 ml spädning B	9 ml	1 mg/ml (C)	23,75 mikrogram
3 ml spädning C	9 ml	0,25 mg/ml (D)	5,938 mikrogram
3 ml spädning D	9 ml	0,0625 mg/ml (E)	1,484 mikrogram

* Provocholine -dosen motsvarande varje Provocholine -koncentration fastställdes baserat på dosen som tillförs från English Wright-nebulisatorn i två (2) minuters nebulisering med användning av torr tryckluft för att driva nebulisatorn med en tryckregulator inställd på 3,4 bar för att ge utgångsvärde inom 10 % av $0,13 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (eller $\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$) (mätt gravimetriskt). English Wright-nebulisatorn genererar aerosol med partiklar mellan 1,0 och 1,5 μm aerodynamisk diameter (mass median diameter, MMD). Nebulisatorer med MMD mellan 1,0 och 3,6 μm påverkar inte responsen. Andra lämpliga nebulisatorer kan användas så länge som enhetens utgångsvärde och partikelstorlek är karakteriserad (eller nebulisatorn är känd för att tillföra aerosol med MMD mellan 1,0 och 3,6 μm) och dosen beräknas (se Administrerings sätt).

Använd ett sterilt hydrofilt bakterieretentionsfilter med en porstorlek på 0,22 μm (Millex GV 0,22 μm) vid överföring av lösningen från varje injektionsflaska (minst 2 ml) till nebulisatorn.

Administrerings sätt

Testet bör endast utföras under överinseende av en specialisläkare som är bekant med alla aspekter av provokationstest med metakolin, se avsnitt 4.4.

1. Dosering

Fyrdubblade ökningarna rekommenderas för klinisk testning men fyrdubblade doser ger exaktare PD₂₀-värden om provokationstestet med metakolin används för att fastställa förändringar av luftvägsreaktivitet efter behandling hos patienter som har känd astma.

2. Tidalt andningssätt:

För kliniska studier utförda med Provocholine med tidalt andningssätt användes den nyligen föräldrade English Wright-nebulisatorn med torr tryckluft för att driva nebulisatorn med en tryckregulator inställd på 3,4 bar för att ge utgångsvärde inom 10 % av $0,13 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (eller $\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$) (mätt gravimetriskt) och en nebuliseringstid på två (2) minuter. English Wright-nebulisatorn genererar aerosol med partiklar mellan 1,0 och 1,5 μm aerodynamisk diameter (mass median diameter, MMD). MMD mellan 1,0 och 3,6 μm är godtagbar.

Följande tidalt användningssätt baseras på användningen av den aktuella Hudson RCI MicroMist-småvolymsnebulisatorn med användning av torr tryckluft för att driva nebulisatorn med en tryckregulator inställd på 3,4 bar och flödeskontrollenheten inställd på en flödes hastighet på 4,5 liter per minut med en nebuliseringstid på **en (1) minut**.

- Under dessa förhållanden var enhetens utgångsvärde inom 10 % av $0,13 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (eller $\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$) (mätt gravimetriskt) liknande den för förhållanden med English Wright-nebulisatorn som användes i kliniska studier.
- Mätt MMD befanns vara $3,4 \mu\text{m}$, dvs. inom det godtagbara intervallet för MMD på $1,0\text{--}3,6 \mu\text{m}$.
- Den tillförda dosen av den andningsbara andelen för Provocholine-lösningen 16 mg/ml med Hudson RCI MicroMist-småvolymsnebulisatorn var cirka 380 mikrogram, samma som visas i tabell 1A och tabell 1B.

1. Använd Hudson RCI MicroMist-småvolymsnebulisatorn och torr tryckluft för att driva nebulisatorn.
2. Dra upp 2–3 ml spädningsmedel (0,9 % natriumklorid) med en 3 ml spruta och nål och överför det till injektionsflaskan för nebulisatorn. Anslut nebulisatorn och nödvändig slang till källan för torr tryckluft.
3. Vid denna tidpunkt ska patienten informeras om att aerosolerna kan ge upphov till lindrig hosta, tryck över bröstet eller andnöd. Tala om för patienten att om dessa symtom blir obehagliga kan han/hon ta bort ansiktsmasken eller munstycket och omedelbart sluta att andas in aerosolen. Försök att undvika att säga att dessa symtom definitivt kommer att inträffa eftersom bara informationen om det kan minska FEV_1 . Kom ihåg att känslan av trånga luftvägar kan variera avsevärt mellan personer vilket gör att man ska vara uppmärksam på andra tecken såsom väsende andning och förändrat andningsmönster. Anvisningar för att avbryta inandning av aerosolen om symtom blir besvärliga bör upprepas före varje dos.
4. Uppmana patienten att slappna av och andas in aerosolen lugnt (tidal andning) i en minut.
5. Placera ansiktsmasken löst över patientens näsa och mun eller munstycket i munnen (med en näsklämma). Nebulisatorn ska hållas lodrät. Patienten bör hålla nebulisatorn på så sätt att lösningen inte värms upp och sedan förändrar utgångsvärdet.
6. Ställ in tryckregulatorn på 3,4 bar och starta nebulisatorn genom att ställa in flödeskontrollenheten på en flödes hastighet på 4,5 liter per minut. Starta tidtagaruret omedelbart.
7. Stäng av nebulisatorn och flödesmätaren efter exakt en minut, ta bort ansiktsmasken eller munstycket från patienten och kassera överbliven lösning i nebulisatorn.

Mät FEV_1 30 och 90 sekunder efter inhalationen. Dessa värden kan lämnas vid mättad omgivningstemperatur och -tryck (spirometer) (ATPS). Ge inte vidare inhalationer om FEV_1 efter spädningsmedlet minskar med 20 % eller mer från genomsnittlig baslinje- FEV_1 och fortsatt med steg 10. Fortsätt med steg 8 om FEV_1 efter spädningsmedlet minskar med mindre än 20 %.

8. Dosen/koncentrationen för den första aerosolen av Provocholine för provokationstestet med metakolin är antingen $1,484 \text{ mikrogram}/0,0626 \text{ mg/ml}$ (för fyrdubbel dosering) eller $0,742 \text{ mikrogram}/0,0312 \text{ mg/ml}$ (för fördubblad dosering). Efterföljande doser ges med 5 minuters intervall i fördubblade/fyrdubblade doser/koncentrationer enligt dosökningar som beskrivs i tabell 1 A eller tabell 1B.
9. Upprepa steg 1 till och med 8 med varje ökande dos/koncentration av Provocholine tills FEV_1 har minskat med 20 % eller mer från FEV_1 efter spädningsmedel eller den högsta dosen/koncentrationen i tabell 1A eller tabell 1B har getts. Vid denna tidpunkt ska inte mer

aerosoler av Provocholine ges. Anteckna den sista och den näst sista dosen av Provocholine innan inhalationerna avbryts.

10. Ge patienten två doser av en β -agonist när testet slutförts. Vänta 10 minuter och mät FEV₁ och VC (vitalkapacitet). Patienter får inte lämna laboratoriet förrän FEV₁ har återgått till inom 90 % av baslinjevärdet.

En β -agonist kan administreras efter testet med Provocholine för att skynda på återkomst till baslinjevärdet för FEV₁ och för att lindra eventuellt obehag för patienten. De flesta patienter får normal lungfunktion inom 5 minuter efter administrering av en bronkdilaterare eller 30–45 minuter utan en bronkdilaterare.

Teknisk standard från European Respiratory Society (ERS) för bronkial provokationstestning anger att andra lämpliga nebulisatorer kan användas så länge som enhetens utgångsvärden och partikelstorlek har karakteriserats för att möjliggöra dosberäkningen. Kunskap om enheten relaterad till enhetens utgångshastighet per minut, distributionen av partikelstorlek, tid för tidal andning och kvoten mellan inspirationstid och total andningstid kommer att möjliggöra beräkningen av Provocholine -dosen.

Byte av nebulisatorer med olika egenskaper (utgångshastighet och distribution av partikelstorlek) förväntas leda till tillförsel av en annan metakolindos vid samma lösningskoncentration.

Det är viktigt att rapportera aerosolmängd/luftvägsrespons för metakolin med avseende på dos/PD₂₀ och inte koncentration/PC₂₀ i händelse av byte av nebulisator och för att förbättra teststandardisering.

Beräkning och tolkning av resultat:

Antingen provokationsdosen eller provokationskoncentrationen som orsakar en 20 % minskning av FEV₁ (PD₂₀ eller PC₂₀) kan beräknas enligt beskrivningen nedan:

1. Beräkning av PD₂₀

Beräkna PD₂₀ enligt följande:

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

där:

D1 = näst sista Provocholine-dos (< 20 % minskning av FEV₁)

D2 = sista Provocholine-dos (> 20 % minskning av FEV₁)

R1 = % minskning av FEV₁ efter D1

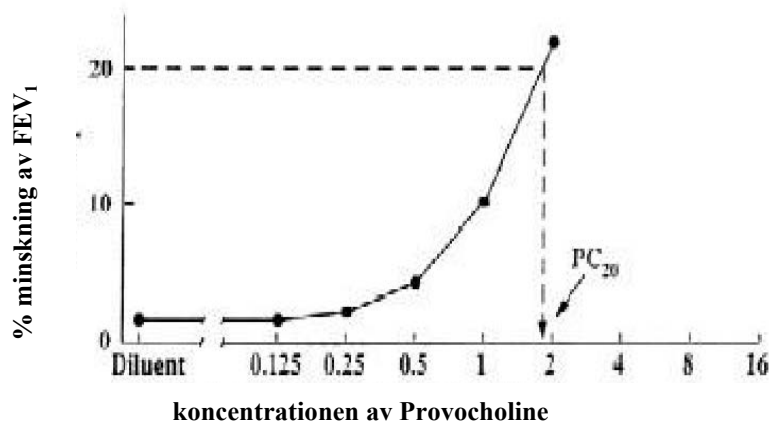
R2 = % minskning av FEV₁ efter D2

2. Beräkning av PC₂₀

Luftvägsrespons med tidalt andningssätt kan uttryckas som den koncentration av Provocholine som provocerar en minskning av FEV₁ på 20 % (PC₂₀). Procentandelen för minskning av FEV₁ kan beräknas med användning av den genomsnittliga baslinje-FEV₁ som visas nedan:

$$\% \text{ minskning av FEV}_1 = \frac{\text{genomsnittliga baslinje FEV}_1 - \text{lägsta FEV}_1 \text{ efter-Provocholine}}{\text{genomsnittliga baslinje FEV}_1} \times 100$$

% minskning av FEV₁ plottas sedan mot den ökande koncentrationen av Provocholine (logskala). PC₂₀ erhålls genom linjär interpolering mellan de sista två punkterna enligt figur 1 nedan.



Figur 1: Beräkning av PC₂₀

Alternativt kan PC₂₀ beräknas enligt följande:

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

där:

- C1 = näst sista koncentration (< 20 % minskning av FEV₁)
- C2 = sista koncentration (> 20 % minskning av FEV₁)
- R1 = % minskning av FEV₁ efter C1
- R2 = % minskning av FEV₁ efter C2

3. Tolkning av resultat

Ett negativt (normalt) provokationstest med metakolin definieras som en minskning av FEV₁ på mindre än 20 % efter att alla doserna har administrerats (den tekniska standarden från ERS för bronkial provokationstestning definierar också ett negativt provokationstest med metakolin som PD₂₀ > 380 mikrogram, PC₂₀ > 16 mg/ml).

4.3 Kontraindikationer

Provocholine är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra parasympatomimetiska medel
- Hos barn yngre än 5 år

- Kliniskt uppenbar astma, väsande andning eller med resultat vid eller under gränsen i andningsfunktionstester vid baslinjen (patienter med en baslinje-FEV₁ som är mindre än 60 % av förväntat värde [hos vuxna och barn] och med en baslinje-FEV₁ mindre än 1,5 l [hos vuxna])
- Patienter behandlade med betablockerare eftersom respons på metakolinklorid kan förstärkas eller förlängas och patienten svarar kanske inte så bra på behandlingen som används för återställning av andning och lindring av symtom
- Upprepad administrering av Provocholine via inhalation av doser högre än dosen som administreras under dagen för det diagnostiska testet är kontraindicerad
- Bradykardi
- Känd aortaaneurysm
- Hjärtinfarkt eller stroke under de senaste tre månaderna
- Okontrollerad hypertoni
- Patienter med myastenia gravis som genomgår behandling med kolinesterashämmare
- Nyligen genomgången ögonkirurgi eller risk för höjning av intrakraniellt tryck
- Lungemboli
- Graviditet
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

För att säkerställa säker och effektiv användning av provokationstestning med Provocholine bör patienter informeras om symtom som kan inträffa som ett resultat av testningen och hur man hanterar dem.

Information om fullständig klinisk andningsanamnes ska inhämtas före provokationstestet med metakolin med tanke på förekomsten av falskt positiva testresultat med metakolin vid andra andningstillstånd, såsom efter influensa, infektioner i övre luftvägar eller immuniseringar, hos mycket unga eller mycket gamla patienter eller hos patienter med kroniska lungsjukdomar (cystisk fibros, sarkoidos, tuberkulos, kronisk obstruktiv lungsjukdom). Provokationstestning kan vara positiv hos patienter med allergisk rinit utan astma, hos rökare eller hos patienter exponerade för luftföroreningar.

Det är nödvändigt att baslinjesspirometri är noggrann. Om baslinjesspirometrin inte utförs eller mäts noggrant och den initiala FEV₁ är underuppskattad kommer kanske inte efterföljande minskningar efter inhalation av Provocholine-lösningar att detekteras, vilket resulterar i för höga doser och för stor bronkkonstriktion.

Oacceptabla manövrer av provokationstestet med metakolin kan resultera i falskt positiva resultat.

Administreringsväg

Provocholine ska endast administreras genom inhalation.

Patienter

Administrering av Provocholine till patienter med epilepsi, kardiovaskulär sjukdom, vagotoni, magsår, sköldkörtelsjukdom, obstruktion i urinvägar eller andra tillstånd som kan påverkas negativt av ett kolinergt medel bör endast utföras om läkaren bedömer att nytta-riskförhållandet kan vara positivt för patienten.

Som ett resultat av administreringen av Provocholine kan svår bronkkonstriktion och en minskning av andningsfunktionen inträffa. Patienter med luftvägshyperaktivitet kan uppleva bronkkonstriktion med doser så låga som 0,031 mg/ml. Om svår bronkkonstriktion inträffar måste den omedelbart avhjälpas genom administrering

av snabbverkande inhalerat bronkvidgande läkemedel (betaagonist).

Patienter som lider av astma är avsevärt känsligare för bronkkonstriktion inducerad av metakolin än friska personer. Försiktighet krävs för patienter med instabil astma.

Medicinsk personal

Provokationstestning för Provocholine får endast utföras under överinseende av en specialistläkare som är bekant med alla aspekter av provokationstestteknik med inhalation av metakolin, alla kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder samt hantering av andningssvikt. Läkaren som är ansvarig för testet måste gå att kontakta när testet utförs och vara tillgänglig omedelbart vid behov. Om läkaren utför testningen själv måste en annan person finnas tillgänglig för att hjälpa till vid behov. Patienten får aldrig lämnas obevakad under testet. Nödutrustning och akutläkemedel måste finnas tillgängliga omedelbart för att behandla akut andningssvikt.

Laboratoriepersonal med astma eller allergier ska vara särskilt försiktiga och vidta nödvändiga åtgärder vid hantering av materialet eller om personalen utför testet på patienter, se avsnitt 6.6.

Pediatrik population

Barn uppvisar troligen även positiva resultat på grund av icke-astmatisk ökad luftvägsresponsivitet. Därför är det viktigt för läkare att se till att andra möjliga andningstillstånd också beaktas i detta sammanhang.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med Provocholine och betablockerare är kontraindicerad, se avsnitt 4.3.

Följande läkemedel i tabell 2 för behandling av astma hämmar luftvägsresponsiviteten för Provocholine varvid behandlingen måste avbrytas före testet på grund av effektens varaktighet: betaagonister, antimuskariner och teofyllin (se nedanstående tabell för mer information). Effekter av mer aktuella läkemedel har inte undersökts, se avsnitt 4.4.

Provokationstest med metakolin ska endast övervägas för patienter som tar astmaläkemedel regelbundet om diagnosens noggrannhet är tveksam. Provokationstest med metakolin ska utföras efter överinsett avbrytande av astmaläkemedel och förutsatt att normal spirometri föreligger. Risken för en rekyll av luftvägshyperresponsivitet efter avbrytande av astmaläkemedel ska också beaktas vid tolkning av testresultat.

Tabell 2: Läkemedel som kan minska luftvägshyperresponsivitet och avbrottstid

Läkemedel	Min. tidsintervall från den sista dosen till provokationstestet (tim.)
Korttidsverkande β -agonister vid konventionella inhalerade doser (t.ex. Salbutamol 200 μ g)	6
Långtidsverkande β -agonister (t.ex. salmeterol)	36
Ultralångtidsverkande β -agonister (t.ex. indakaterol, vilanterol, olodaterol)	48
Ipratropium (Atrovent 40 μ g)	12

Långtidsverkande antimuskariner	≥ 168
Oralt teofyllin	12–48

Kromoner, inhalerade kortikosteroider och leukotrienmodifierare har liten eller ingen effekt i enkeldos och måste inte avbrytas före testet, såvida inte avsikten är att avlasta en antiinflammatorisk effekt. Effektens varaktighet efter regelbunden användning är osäker men en avbrottsperiod på 4–8 veckor är rimlig.

Normala kostintag av koffein och koffeinrelaterade produkter (t.ex. choklad) har ingen effekt på klinisk signifikans. Tobaksrökning bör undvikas en timme före testet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga djurstudier har utförts för att undersöka reproduktionstoxikologiska effekter av metakolinklorid. Det är okänt om metakolinklorid kan orsaka skada på fostret vid administrering till gravida kvinnor. En otillräcklig syrgastillförsel under graviditet kan vara skadlig för barnet. Provocholine får inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om metakolinklorid utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Det är okänt om metakolinklorid påverkar fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Provocholine har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar klassificeras enligt organsystem och frekvens definierad enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar förknippades med 153 inhalerade provokationstester med metakolinklorid.

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: huvudvärk, yrsel

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Ingen känd frekvens: halsirritation

Ingen känd frekvens: bronkkonstriktion

Ingen känd frekvens: bronkspasm, tryck över bröstet, hosta, väsande andning

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: klåda

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Provocholine administreras endast genom inhalation. Vid oral administrering eller injektion kan överdosering av metakolinklorid orsaka synkope med hjärtstillestånd och medvetandeförlust. Svåra toxiska reaktioner ska behandlas med 0,5–1 mg atropinsulfat administrerat intramuskulärt eller intravenöst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga diagnostiska medel, ATC-kod: V04CX03

Verkningsmekanism

Metakolinklorid är β -metylderivatet av acetylkolin och skiljer sig huvudsakligen med dess långa varaktighet och verkningsselektivitet. Bronkial mjukvävnad innehåller signifikant parasympatomimetisk (kolinerger) innervering.

Den farmakologiska grunden för provokationstestet med metakolinklorid i lösning är att patienter som lider av astma är avsevärt känsligare för inducerad bronkkonstriktion än friska personer.

Bronkkonstriktion inträffar när vagusnerven stimuleras och acetylkolin frisätts från nervändarna. Muskelkonstriktion är väsentligen begränsad till frisättningsstället eftersom acetylkolin snabbt omvandlas av acetylkolinesteras.

När det föreligger kronisk luftflödesbegränsning med en FEV₁/VC på < 70 % kan testet vara onormalt på grund av andra patofysiologiska orsaker såsom bronkit på grund av rökning, emfysem eller cystisk fibros.

Jämfört med acetylkolin hydrolyseras metakolinklorid långsammare av acetylkolinesteras och är praktiskt taget resistent mot inaktivering av icke-specifikt kolinesteras eller pseudokolinesteras.

Metakolinklorid har en stark affinitet för muskarinreceptorer som spelar en dominant roll vid sammandragning av mjukvävnad och till skillnad från acetylkolin har en svag affinitet för nikotinreceptorer. Därför har metakolinklorid en större selektivitet för dess farmakologiska effekt på bronkkonstriktion.

Klinisk effekt och säkerhet

Provokationstest med metakolin är avsett att detektera bronkial hyperreaktivitet som kan föreligga tillsammans med andra andningstillstånd och är inte på egen hand en grund för en astmadiagnos. Provokationstest med metakolin är emellertid mest användbart för att utesluta en astmadiagnos. Hos

I 500 astmapatienter och 500 patienter utan astma (både atopisk och icke-atopisk) hade 90 % av astmapatienterna en måttlig eller högt positiv respons på metakolinklorid. Mindre än 5 % av personer med allergier eller icke-atopiska kontrollpersoner uppvisade en hög positiv respons. För patienter med allergier hade 27 % en negativ respons jämfört med 49 % av kontrollpersonerna. Patienter med allergier och friska personer hade en liknande incidens av positiv respons. För patienter med allergier hade 30 % en måttlig positiv respons jämfört med 18 % av friska personer med en familjeanamnes av astma och 8 % av kontrollpersoner med en frisk familjeanamnes. Skillnader observerades med friska personer där det inte fanns en familjeanamnes av astma.

Bland astmapatienterna fastställde svårighetsgraden av astma den bronkiala känsligheten för patienterna gällande provokationstestet med metakolin. Känsligheten varierade från 100 till tusentals gånger jämfört med friska personer. Hos personer som hade haft astma var emellertid nivån av bronkkonstriktion även relaterad till svårighetsgraden av föregående astmasymtom. Den genomsnittliga känsligheten för personer som hade haft astma var cirka en tiondel jämfört med astmapatienter.

I populationsstudier var förekomsten av hyperreaktivitet för metakolinklorid från 8 till 15 %. Medan känslighetsnivån för astmapatienter liknar den för personer utan astma, svarar astmapatienter i genomsnitt på lägre doser. Mindre känsliga astmapatienter har generellt måttliga och stabilare sjukdomar.

En studie som undersökte om prostaglandinsyntes ger upphov till metakolintolerans påvisade att försvagningen av metakolins effekt med upprepad testning inte enbart beror på prostaglandinsyntesen och måste, delvis, inbegripa andra mekanismer, t.ex. förändringar av metakolinavlagring, agonist-receptorinteraktioner eller respons efter receptor. Dessutom kan prostaglandinhämmare öka metakolinresponsiviteten vid baslinjen hos friska personer utan astma.

Användning av en maximal metakolinkoncentration på 16 mg/ml i en studie som bedömde metakolin för att förutsäga motionsinducerad bronkkonstriktion och en klinisk diagnos av astma visade inga allvarliga biverkningar för deltagarna i studien.

Pediatrik population

En studie utvärderade metakolinkänsligheten hos 166 unga personer (genomsnittlig ålder var 10 år, intervall 5 till 22 år) som hade normal spirometri vid vila men som uppvisade tecken och symtom som tyder på hyperreaktivitet i de nedre luftvägarna. Nio koncentrationer av metakolin från 0,075 till 25 mg/ml användes. Provokationstestet bekräftade svårighetsgraden av astmasymtomen vilken överensstämde med metakolinkänsligheten. Det var mer sannolikt att barn som var positiva fick behandling mot astma vid uppföljningen efter ett år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Omfattningen av systemisk absorption av metakolin efter inhalation hos människa är inte känd på grund av brist på farmakokinetiska uppgifter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta och subakuta inhalationstoxiciteten med metakolinklorid för krabbdjur bedömdes genom exponering av djur för metakolinlösning. Studier av inhalerad administrering av metakolinklorid i 7 dagar hos apor (0,02; 0,08 och 0,4 mg/kg) ledde till förväntad dosberoende bronkkonstriktion.

Den akuta responsen karakteriserades av förändringar av lungfunktion efter 2–3 minuters exponering och fullständig återställning efter 30 minuter efter exponering.

Den subakuta inhalationstoxiciteten med metakolin bedömdes genom en enstaka daglig aerosolexponering för apor vid graderade doser av metakolin i 7 dagar. Det förekom inga hematologiska eller biokemiska förändringar som kunde hänföras till exponering för metakolin. Det förekom inte heller några behandlingsrelaterade histopatologiska förändringar observerade i exponerade djur. Det förekom förändringar som observerades i mekaniska egenskaper i lungorna hos djur exponerade för metakolin i 7 dagar.

Det finns inga uppgifter om gentoxicitet. Inga långvariga djurstudier av metakolinklorids karcinogena effekt har utförts. Dessutom har inga reproduktionstoxicitetsstudier utförts.

6. FARMACEUTISKA EGENSKAPER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

- Injektionsflaskor som inte beretts (pulver): 3 år.
- Injektionsflaskor som beretts ska användas omedelbart, kassera överblivet innehåll. Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte metoden vid öppnande/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

- Injektionsflaskor som inte beretts (pulver): inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Injektionsflaskor som beretts: beredda och spädda lösningar av läkemedlet ska användas omedelbart, kassera överblivet innehåll (se avsnitt 6.3).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Provocholine tillhandahålls i brunfärgade 20 ml injektionsflaskor av typ I-glas med en propp av bromobutylgummi och ett ”flip-off”-lock innehållande 100 mg metakolinklorid och förpackade i en kartong med 6 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Provocholine är en potent bronkkonstriktor. Inhalera inte pulvret. Hantera inte detta material om du har astma eller hörsnuva. Ett filter för låg resistens bör appliceras på en exspiratorisk port på en doseringsenhet vid behov för att förhindra att Provocholine -aerosolen släpps ut i rumsluften.

Den beredda Provocholine-lösningen är en klar och färglös lösning fri från främmande partiklar. Injektionsflaskor som beretts ska användas omedelbart. Eventuellt oanvänd vätska ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid användning av Provocholine ska eventuell oanvänd lösning kasseras från nebulisatorn efter varje koncentration.

Efter testet ska återanvändbara nebulisatorer steriliseras enligt tillverkarens rekommendationer. Nebulisatorer för engångsbruk ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ACIC Europe Limited
Leontiou, 163
CLERIMOS BUILDING, 2nd floor
3022 Limassol
Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58170

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Kompletteras nationellt DD/MM/ÅÅÅÅ

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-08