

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1) Denominazione della specialità medicinale

- Metacolina Lofarma “0,2 % polvere e polvere per soluzione da nebulizzare”
- Metacolina Lofarma “1 % polvere e polvere per soluzione da nebulizzare”
- Metacolina Lofarma “6,4 % polvere e solvente per soluzione da nebulizzare”

2) Composizione qualitativa e quantitativa

Metacolina Lofarma 0,2% polvere: un flacone contiene metacolina cloruro 6 mg.

Metacolina Lofarma 1% polvere: un flacone contiene metacolina cloruro 30 mg.

Metacolina Lofarma 6,4% polvere: un flacone contiene metacolina cloruro 192 mg.

3) Forma farmaceutica

Polvere e polvere per soluzione da nebulizzare.

Polvere per soluzione da nebulizzare e solvente.

4) Informazioni cliniche

4.1) Indicazioni terapeutiche

Il test di provocazione bronchiale aspecifico con Metacolina viene impiegato per la diagnosi di iperreattività bronchiale e condizioni asmatiche in pazienti che non hanno manifestazioni cliniche di asma.

4.2) Posologia e modo di somministrazione

I flaconi di metacolina (0,2%, 1% e 6,4%) e quelli tampone/controllo per la metacolina 0,2% e 1% vanno reidratati al momento dell'uso con 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Il tampone/controllo della metacolina 6,4% è già fornito come soluzione pronta per l'uso.

Il tampone/controllo deve essere utilizzato sia come controllo che per le successive diluizioni della metacolina già ricostituita per mantenere l'isotonicità della soluzione.

Le soluzioni sono somministrate per via inalatoria intrabronchiale per cui si consiglia l'uso di un nebulizzatore collegato ad un dosimetro alimentato da aria compressa. Poiché la dose di farmaco erogata dipende sia dalla concentrazione della soluzione che dal consumo di farmaco nella unità di tempo, si raccomanda la accurata taratura della ampolla del nebulizzatore che ha, in genere, la capacità di 2 ml. Il consumo del nebulizzatore varia a seconda del tipo da 10 a 20 microlitri/secondo.

Per l'esecuzione del test di broncocostrizione, che si esegue generalmente su soggetti in buone condizioni ventilatorie di base (FEV₁ non inferiore all'80% del teorico), le modalità consigliate sono le seguenti:

- 1) Determinazione mediante spirometro del FEV₁ basale: si fa inalare per 3-5 volte il tampone/controllo. Dopo ogni inalazione si misura il FEV₁ ed a fine ciclo si sceglie il valore migliore osservato.
- 2) Somministrazione ogni 2 minuti, cioè con procedura cumulativa, delle seguenti quantità di metacolina: 30 - 60 - 120 - 240 - 390 - 690 - 1.290 - 2.490 microgrammi (mcg).

Per calcolare i dosaggi bisogna naturalmente tenere conto del consumo dell'ampolla del nebulizzatore e del tempo di erogazione.

La tab. 1 riporta un esempio di schema di somministrazione con l'uso di soluzioni di metacolina 0,2% e dell'1%.

Tab. 1 - Esempio di concentrazioni ottenibili con metacolina 0,2 % e 1%.

Nell'esempio si utilizza un nebulizzatore che eroga 15µl/secondo.

	n° inalazioni	dose singola in mcg	dose cumulata in mcg
Controllo tampone	5	-	-
Sol.metacolina 0,2%	1	30	30
	1	30	60
	2	60	120
	4	120	240
Sol. metacolina 1%	1	150	390

	2	300	690
	4	600	1290
	8	1200	2490

Nel caso si vogliano utilizzare concentrazioni di metacolina superiori a quelle ottenibili con la preparazione all'1% (10.000 mcg/ml) si utilizzerà la preparazione al 6,4%, eseguendo le diluizioni per raddoppio (1:2, 1:4, 1:8, ecc.) utilizzando procedure che assicurino il mantenimento della sterilità delle soluzioni. Le diluizioni si preparano con il tampone/controllo, presente nella confezione, al momento dell'uso. La tab. 2 riporta un esempio di schema di somministrazione con diluizioni ottenibili con metacolina 6,4%.

Tab. 2 - Esempio di concentrazioni ottenibili con metacolina 6,4%

Nell'esempio vengono erogati 45 µl per volta (es. 3 x 15 µl)

Diluizione	Conc. mcg/ml	Erog. mcg/dose	Dose cumulata (mcg)
1:2048	30	1,4	1,4
1:1024	60	2,8	4,2
1:512	120	5,6	9,8
1:256	250	11,2	21
1:128	500	22,5	43
1: 64	1000	45	88
1: 32	2000	90	178
1: 16	4000	180	358
1: 8	8000	360	718
1:4	16000	720	1438
1:2	32000	1440	2878
-	64000*		

*La preparazione al 6,4% (64.000 mcg/ml) non va utilizzata come tale per il test di provocazione ma serve come base per l'allestimento delle varie diluizioni, preparate utilizzando i flaconi di tampone/controllo annessi alla confezione.

3) Subito dopo l'inalazione di ogni dose di metacolina, e comunque entro 1 minuto, si determinano misurazioni spirometriche del FEV₁. Il test si interrompe appena si osserva una diminuzione del FEV₁ del 20% o più rispetto al basale, ed in ogni caso quando si è raggiunto il massimo dosaggio (2.490 mcg di dose cumulata nell'esempio di tab. 1 e 2878 mcg nell'esempio di tab. 2).

E' comunque opportuno che le somministrazioni di metacolina si concludano nell'arco di 20 minuti, tempo che rappresenta la durata d'azione della metacolina.

La broncoostrizione indotta da metacolina è reversibile in breve tempo con l'inalazione di beta-mimetici.

Il risultato del test di provocazione specifica con metacolina viene espresso usualmente come PD₂₀ FEV₁, che è la dose di metacolina espressa in microgrammi che provoca una caduta del 20% del FEV₁ rispetto al valore basale. Poiché è raro che si osservi sperimentalmente un calo del FEV₁ esattamente del 20%, tale dato deve essere solitamente estrapolato. Un metodo molto utilizzato è quello della interpolazione grafica. Si costruisce una curva dose-risposta in scala semilogaritmica riportando la percentuale di variazione del FEV₁ sull'asse delle ordinate ed il logaritmo della dose (espressa in mcg) sull'asse delle ascisse. Si congiungono i punti immediatamente sopra e sotto il valore prescelto (20%) e si estrapola la dose di metacolina (mcg) corrispondente ad un calo del 20% rispetto al basale.

In alternativa al metodo della interpolazione grafica, sono oggi facilmente disponibili dei programmi per personal computer che consentono la estrapolazione automatica ed istantanea della PD₂₀.

Per quanto riguarda l'interpretazione dei risultati, il test si considera solitamente positivo se il paziente risponde con una PD₂₀ inferiore a 1.600 mcg cumulativi; l'iperreattività è considerata di grado lieve per PD₂₀ tra 1.600 e 800 mcg, di grado medio tra 800 e 400 mcg, di grado elevato tra 400 e 100 mcg.

4.3) Controindicazioni

Ipersensibilità già nota verso i componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Soggetti con asma clinicamente manifesto, dispnea. Test di funzionalità polmonare basale molto bassi (FEV volume espiratorio massimo al secondo < 80% del teorico). Impiego in soggetti in trattamento con beta-bloccanti in quanto la risposta alla metacolina può essere aumentata e prolungata.

Soggetti con precedenti manifestazioni di anafilassi.

Soggetti con storia di asma o febbre da fieno non devono fisicamente maneggiare la polvere di metacolina.

Gravidanza ed allattamento.

Non sottoporre a test di provocazione bronchiale specifico con metacolina bambini di età inferiore a 5 anni.

4.4) Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

E' necessario avere la disponibilità immediata dell'equipaggiamento e dei farmaci idonei al trattamento di emergenza in caso di severa broncocostrizione.

Evitare l'assunzione di preparati a base di vitamina C prima dell'esecuzione del test (v. interazioni).

La somministrazione per via inalatoria intrabronchiale di metacolina in pazienti affetti da malattie cardiovascolari con bradicardia, epilessia, ulcera gastroduodenale, malattie tiroidee, vagotomia, ostruzioni delle vie urinarie, deve avvenire sotto stretta osservazione medica.

Per assicurare un uso efficace e sicuro del test è opportuno che i pazienti siano informati dei sintomi che possono comparire nel corso del procedimento diagnostico e delle misure adatte a farvi fronte.

4.5) Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'uso associato di beta-bloccanti può aumentare e prolungare la risposta alla metacolina.

L'acido ascorbico può ridurre significativamente la reattività alla metacolina mediante l'interferenza con il metabolismo delle prostaglandine.

L'atropina inibisce la risposta al test di provocazione con metacolina.

Tutte le terapie utilizzate nel trattamento di malattie respiratorie croniche o di disturbi respiratori in genere (fenoterolo, ipratropio bromuro, prednisone, terfenadina, teofillina, cromoglicato di sodio, ecc.) possono potenzialmente interferire con l'interpretazione del test.

4.6) Gravidanza e allattamento

Da non usare in gravidanza e durante l'allattamento.

Il test di provocazione bronchiale con metacolina deve essere effettuato entro dieci giorni dall'inizio dell'ultima mestruazione o non oltre due settimane successive ad un test di gravidanza negativo.

4.7) Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non noti.

4.8) Effetti indesiderati

Sistema nervoso centrale: mal di testa e sensazione di testa vuota, stato di ipereccitabilità.

Effetti gastrointestinali: irritazione della gola.

Effetti respiratori: oppressione toracica, dispnea, tosse, aumento delle secrezioni ed esacerbazione della sintomatologia asmatica.

Apparato urinario: aumento della peristalsi degli ureteri.

Effetti dermatologici: prurito.

4.9) Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio può sopravvenire una reazione sincopale con arresto cardiaco e perdita di coscienza. Ciò, di solito, consegue a somministrazione di metacolina per via orale o iniettiva. Misure correttive sono rappresentate dalla somministrazione i.m. o e.v. di 0,5 - 1 mg di atropina solfato.

5) Proprietà farmacologiche

5.1) Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Cod ATC: R07AX.

Effetti farmacodinamici: La metacolina, agente broncocostrittore parasimpaticomimetico per test di provocazione bronchiale aspecifico, è il beta-metil omologo della acetilcolina.

Rispetto a quest'ultima ha durata di azione maggiore in quanto è metabolizzata più lentamente dalla acetilcolinesterasi.

Possiede le stesse proprietà farmacologiche della acetilcolina e viene somministrata per via inalatoria intrabronchiale come agente broncocostrittore.

Quando soggetti asmatici inalano un aerosol contenente metacolina a determinate dosi, sviluppano, a differenza dei soggetti sani, broncocostrizione.

5.2) Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via inalatoria intrabronchiale, la metacolina è idrolizzata dalla acetilcolinesterasi con un processo più lento rispetto alla acetilcolina. La sua concentrazione è strettamente confinata a livello del tessuto bronchiale e peribronchiale.

La sostanza non è dosabile a livello plasmatico.

5.3) Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ per os è di 1100 mg/kg nel topo e di 750 mg/kg nel ratto.

6) Informazioni farmaceutiche

6.1.) Lista degli eccipienti

Sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2) Incompatibilità

Non note.

6.3) Validità

36 mesi.

6.4) Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

Una volta ricostituita, la soluzione va conservata in frigorifero tra +2 e +8°C e utilizzata, comunque, entro le 24 ore.

6.5) Caratteristiche, capacità del contenitore e confezioni.

I flaconi contenenti la metacolina o il tampone polvere hanno una capacità di 9 ml, sono in vetro bianco trasparente neutro di tipo I; sono chiusi con tappo in gomma butile grigia e ghiera in alluminio; la confezione di Metacolina Lofarma 6,4% contiene tre flaconi di tampone/controllo che hanno le stesse caratteristiche dei precedenti ma una capacità di 24 ml, e due fiale in vetro bianco trasparente neutro di tipo I aventi una capacità di 5 ml.

Confezioni:

Metacolina 0,2% polvere: 5 flaconi di polvere.

Accessori: n°5 flaconi di polvere tampone.

Metacolina 1% polvere: 5 flaconi di polvere

Accessori: n°5 flaconi di polvere tampone.

: 10 flaconi di polvere.

Accessori: n°5 flaconi di polvere tampone.

Metacolina 6,4% polvere: 2 flaconi di polvere

Accessori: n°3 flaconi di soluzione tampone diluente/controllo e n°2 fiale di solvente da 5 ml.

6.6) Istruzioni per l'uso

Vedi al punto 4.2. Posologia e modo di somministrazione.

7) **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Lofarma S.p.A. Viale Cassala, 40 – 20143 Milano

8) **Numeri dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

AIC n. 029247 – 018 (5 flaconi 0,2 %)

– 020 (5 flaconi 1 %)

– 032 (10 flaconi 1 %)

– 044 (2 flaconi 6,4 %)

9) **Data della prima Autorizzazione/ Data rinnovo Autorizzazione**

16 Luglio 1999

16 Luglio 2004

10) **Data di Revisione del Testo**

15 Novembre 2007