

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATROPINA SOLFATO AGUETTANT 0,1 mg/ml, soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 0,1 mg di atropina solfato monoidrato, equivalenti a 0,083 mg di atropina.

Ogni siringa da 5 ml contiene 0,5 mg di atropina solfato monoidrato, equivalenti a 0,415 mg di atropina.

Eccipiente con effetti noti: sodio

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 3,5 mg, equivalenti a 0,154 mmol, di sodio.

Ogni siringa da 5 ml contiene 17,7 mg, equivalenti a 0,770 mmol, di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione limpida e incolore.

pH 3,2-4,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Atropina solfato Aguettant 0,1 mg/ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita è indicata negli adulti e nella popolazione pediatrica dalla nascita, ma con peso corporeo superiore a 3 Kg (vedere paragrafo 4.2).

- Come medicazione preanestetica per prevenire le reazioni vagali associate con l'intubazione tracheale e la manipolazione chirurgica,
- Per limitare gli effetti muscarinici della neostigmina, quando somministrata post chirurgicamente per contrastare i miorellassanti non depolarizzanti,
- Trattamento della bradicardia con compromissione emodinamica e/o blocco atrioventricolare dovuto a eccessivo tono vagale in situazione di emergenza,
- Rianimazione cardiopolmonare: per trattare la bradicardia sintomatica e il blocco atrioventricolare,
- Come antidoto in seguito a sovradosaggio o avvelenamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi, per esempio anticolinesterasici, organofosforici, carbammati e funghi muscarinici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Atropina solfato Aguettant 0,1 mg/ml, soluzione iniettabile in siringa preriempita deve essere somministrato sotto supervisione medica.

Posologia

Medicazione preanestetica

Somministrazione endovenosa immediatamente prima dell'intervento chirurgico; se necessario, è possibile una somministrazione intramuscolare 30-60 minuti prima dell'intervento chirurgico.

Adulti:

0,3-0,6 mg e.v. (3-6 ml)

Popolazione pediatrica

La dose abituale nei bambini è 0,01-0,02 mg/kg di peso corporeo (al massimo 0,6 mg per dose); il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta e alla tolleranza del paziente.

In combinazione con neostigmina per limitare i suoi effetti muscarinici:

Adulti:

0,6-1,2 mg e.v. (6-12 ml)

Popolazione pediatrica:

0,02 mg/kg e.v.

Trattamento della bradicardia con compromissione emodinamica, blocco atrioventricolare, rianimazione cardiopolmonare:

Adulti:

- Bradicardia sinusale: 0,5 mg e.v. (5 ml), ogni 2-5 minuti fino a quando viene ottenuta la frequenza cardiaca desiderata.
- Blocco AV: 0,5 mg e.v. (5 ml), ogni 3-5 minuti (massimo 3 mg)

Popolazione pediatrica:

0,02 mg/kg e.v. in dose singola (dose massima 0,6 mg).

Come antidoto agli organofosforici (pesticidi, gas nervini), a inibitori della colinesterasi e in caso di avvelenamento da funghi muscarinici:

Uso endovenoso.

Adulti:

0,5-2 mg di atropina solfato (5-20 ml), ripetibile dopo 5 minuti e successivamente ogni 10-15 minuti al bisogno, fino alla scomparsa di segni e sintomi (questa dose può essere superata molte volte).

Popolazione pediatrica:

0,02 mg di atropina solfato/kg di peso corporeo, con possibilità di ripetere la somministrazione varie volte fino alla scomparsa di segni e sintomi.

Aggiustamenti della dose

In generale, la dose deve essere aggiustata in base alla risposta e alla tolleranza del paziente.

La dose totale massima di 3 mg negli adulti e di 0,6 mg nei bambini viene di solito aumentata fino a quando gli effetti indesiderati diventano intollerabili; una lieve riduzione della dose corrisponde quindi al dosaggio massimo tollerato dal paziente.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non è appropriato per somministrare una dose inferiore a 0,5 ml e non deve pertanto essere usato in neonati di peso inferiore a 3 kg (vedere paragrafo 4.1).

Gli intervalli di dosaggio per le fasce di peso pediatriche indicati di seguito rappresentano dei valori guida. La dose abituale nei bambini è 0,01-0,02 mg/kg di peso corporeo (al massimo 0,6 mg per dose); il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta e alla tolleranza del paziente.

Peso corporeo (kg)	Dose di 0,01 mg/kg di peso corporeo Atropina solfato Aguettant 0,1 mg/ml soluzione iniettabile (ml)	Dose di 0,02 mg/kg di peso corporeo Atropina solfato Aguettant 0,1 mg/ml soluzione iniettabile (ml)
3-5	0,5 ml	0,5-1,0 ml
5-10	0,5-1,0 ml	1,0-2,0 ml
10-15	1,0-1,5 ml	2,0-3,0 ml
15-20	1,5-2,0 ml	3,0-4,0 ml
20-30	2,0-3,0 ml	4,0-6,0 ml
30-50	3,0-5,0 ml	6,0 ml

Popolazioni speciali

Si consiglia cautela nei pazienti con compromissione renale o epatica e negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

L'atropina viene somministrata mediante iniezione endovenosa o iniezione intramuscolare. Altre forme farmaceutiche/concentrazioni possono essere più appropriate nei casi in cui fosse necessaria una dose superiore a 0.5 mg.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Glaucoma ad angolo chiuso
- Rischio di ritenzione urinaria a causa di malattia della prostata o dell'uretra
- Acalasia dell'esofago, ileo paralitico e megacolon tossico

Tutte queste controindicazioni sono tuttavia non pertinenti in situazioni di emergenza potenzialmente fatali (come bradiaritmia, avvelenamento).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Usare cautela in caso di:

- Ipertrofia prostatica
- Insufficienza renale o epatica
- Insufficienza cardiaca, aritmie, ipertiroidismo
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva, perché la riduzione delle secrezioni bronchiali può portare alla formazione di tappi bronchiali
- Atonia intestinale negli anziani
- Stenosi pilorica
- Febbre o quando la temperatura ambiente è elevata
- Nei bambini e negli anziani, che possono essere più suscettibili ai suoi effetti avversi
- Nell'esofagite da reflusso, perché l'atropina può ritardare lo svuotamento gastrico, diminuire la motilità gastrica e rilassare lo sfintere esofageo

L'atropina non deve essere somministrata a pazienti con miastenia gravis, salvo se somministrata congiuntamente ad anticolinesterasi.

La somministrazione di atropina non deve ritardare l'avvio di stimolazione esterna nei pazienti instabili, in particolare quelli con blocco di grado elevato (tipo Mobitz II di secondo grado o terzo grado).

Gli antimuscarinici bloccano l'inibizione vagale del pacemaker del nodo senoatriale (SA) e devono pertanto essere usati con cautela nei pazienti con tachiaritmie, scompenso cardiaco congestizio o coronaropatie.

Questo medicinale contiene sodio. Il livello di sodio è inferiore a 1 mmol per siringa, cioè è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Combinazioni da tenere in considerazione

Altri farmaci con attività anticolinergica, come gli antidepressivi triciclici, alcuni antistaminici H₁, i farmaci antiparkinsoniani, disopiramide, mequitazina, fenotiazine, farmaci neurolettici, antispastici atropinici, clozapina e chinidina, a causa del rischio di intensificazione degli effetti avversi atropinici (ritenzione urinaria, stipsi, secchezza delle fauci).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati ottenuti su un numero limitato di gravidanze esposte indicano che l'atropina non ha effetti avversi sulla gravidanza o sulla salute del feto/del neonato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Studi della farmacocinetica dell'atropina nelle madri e nei feti in gravidanze in fase avanzata indicano che l'atropina attraversa rapidamente la barriera placentare. La somministrazione endovenosa di atropina durante la gravidanza o a termine di gravidanza può provocare tachicardia nel feto e nella madre.

L'atropina non deve essere usata durante la gravidanza, salvo in casi chiaramente necessari.

Allattamento

Piccole quantità di atropina possono passare nel latte materno umano. I neonati possiedono una sensibilità maggiore agli effetti anticolinergici dell'atropina. L'atropina può inibire la produzione di latte, in particolare in caso di uso ripetuto. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Se si decide di continuare l'allattamento durante il trattamento, monitorare il bambino per la presenza di effetti anticolinergici.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di questa atropina solfato sulla fertilità negli esseri umani. L'atropina solfato ha ridotto la fertilità di ratti maschi, presumibilmente in conseguenza dell'effetto inibitorio sul trasporto di sperma e di seme durante il processo di emissione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'atropina può provocare confusione o visione offuscata e i pazienti ne devono essere informati.

4.8 Effetti indesiderati

L'andamento degli effetti avversi osservati con l'atropina può essere correlato per la maggior parte alle sue azioni farmacologiche sui recettori muscarinici e, ad alte dosi, nicotinici. Gli effetti avversi sono correlati alla dose e sono di solito reversibili se la terapia viene interrotta. Gli effetti più comuni osservati a dosi relativamente basse sono disturbi visivi, ridotta secrezione bronchiale, secchezza delle fauci, stipsi, reflusso, vampate, difficoltà di minzione e secchezza della cute. Si può sviluppare bradicardia transitoria seguita da tachicardia, con palpitazioni e aritmie.

La valutazione delle reazioni avverse si basa sulla seguente definizione di frequenza:

Molto comune: $\geq 1/10$;

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$;

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$;

Molto raro: $< 1/10.000$;

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Frequenza	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, <1/10)	Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Classificazione per sistemi e organi						
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche	Anafilassi	
Patologie del sistema nervoso		Eccitazione, mancanza di coordinazione, confusione mentale e/o allucinazioni (specialmente alle dosi più alte), ipertermia	Reazioni psicotiche	Convulsioni, sonnolenza		Cefalea, irrequietezza, atassia, insonnia
Patologie dell'occhio	Disturbi visivi (midriasi, inibizione dell'accomodazione, visione offuscata, fotofobia)					
Patologie cardiache		Tachicardia (aritmie, esacerbazione transitoria della bradicardia)			Aritmie atriali, fibrillazione atriale, angina, crisi ipertensiva	
Patologie vascolari		Vampate				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ridotta secrezione bronchiale					
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci (difficoltà a deglutire e a parlare, sete), inibizione parasimpatica del tratto gastrointestinale (stipsi e reflusso), inibizione della secrezione gastrica, perdita del gusto, nausea, vomito, sensazione di gonfiore					
Patologie della cute e del tessuto	Anidrosi, orticaria, eruzione cutanea					

Frequenza	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, <1/10)	Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Classificazione per sistemi e organi						
sottocutaneo						
Patologie renali e urinarie		Inibizione del controllo parasimpatico della vescica urinaria, ritenzione urinaria				

Popolazione pediatrica

Gli infanti, i bambini e i bambini con paralisi spastica o danno cerebrale possono essere più suscettibili agli effetti antimuscarinici.

Popolazioni speciali

L'atropina può provocare eccitazione, mancanza di coordinazione, confusione e/o allucinazioni, specialmente negli anziani. Uno studio epidemiologico ha riportato in modo analogo prestazioni cognitive inferiori nei pazienti anziani trattati con antimuscarinici.

I pazienti con sindrome di Down possono essere più suscettibili agli effetti antimuscarinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Vampate e secchezza della cute, pupille dilatate con fotofobia, secchezza delle fauci e della lingua accompagnata da una sensazione di bruciore, difficoltà di deglutizione, tachicardia, respirazione rapida, iperpiressia, nausea, vomito, ipertensione, eruzione cutanea ed eccitazione. I sintomi della stimolazione del SNC includono irrequietezza, confusione, allucinazioni, reazioni paranoide e psicotiche, mancanza di coordinazione, delirio e occasionalmente convulsioni. In caso di grave sovradosaggio, possono verificarsi sonnolenza, stupore e depressione del SNC con coma, insufficienza circolatoria e respiratoria e decesso.

Trattamento:

Trattamento di supporto. Si deve mantenere la pervietà delle vie aeree. Per controllare l'eccitazione e le convulsioni si può somministrare diazepam, ma si deve valutare il rischio di depressione del SNC.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: alcaloidi della belladonna, ammine terziarie, codice ATC: A03BA01.

L'atropina è un agente antimuscarinico che antagonizza in modo competitivo le terminazioni nervose colinergiche e postgangliari, influenzando pertanto sui recettori nelle ghiandole esocrine, nella muscolatura liscia, nel muscolo cardiaco e nel sistema nervoso centrale.

Gli effetti periferici includono una riduzione della produzione di saliva, sudore, secrezioni nasali, lacrimali e gastriche, una ridotta motilità intestinale e l'inibizione della minzione.

L'atropina aumenta la frequenza sinusale e la conduzione senoatriale e atrioventricolare (AV). Di solito la frequenza cardiaca aumenta, ma si potrebbe osservare una bradicardia iniziale.

L'atropina inibisce le secrezioni in tutto il tratto respiratorio e rilassa la muscolatura liscia bronchiale provocando broncodilatazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione endovenosa, l'aumento massimo della frequenza cardiaca si verifica entro 2-4 minuti. Le concentrazioni plasmatiche massime di atropina dopo somministrazione intramuscolare si ottengono entro 30 minuti, sebbene gli effetti massimi su cuore, sudorazione e salivazione possono verificarsi 1 ora dopo la somministrazione intramuscolare.

Distribuzione

I livelli plasmatici in seguito a iniezione intramuscolare ed endovenosa sono comparabili dopo 1 ora. L'atropina è distribuita ampiamente in tutto l'organismo e attraversa la barriera emato-encefalica e la barriera placentare.

Biotrasformazione

L'atropina viene metabolizzata completamente nel fegato e viene escreta nell'urina come farmaco immutato e metaboliti. Circa il 50% della dose viene escreto entro 4 ore e il 90% entro 24 ore.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di circa 2-5 ore. Fino al 50% della dose è legato a proteine.

Popolazione pediatrica

I bambini, in particolare quelli al di sotto dei due anni, possono essere più suscettibili all'azione dell'atropina. L'emivita di eliminazione è più che doppia nei bambini con meno di due anni rispetto agli adulti.

Anziani

L'emivita di eliminazione dell'atropina è più che doppia negli anziani (età >65 anni) rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

L'atropina solfato ha ridotto la fertilità nei ratti maschio, presumibilmente in conseguenza di un effetto inibitorio sul trasporto di sperma e di seme durante il processo di emissione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido cloridrico concentrato (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Blister chiuso: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml di soluzione in una siringa (polipropilene) preriempita priva di ago, confezionata singolarmente in un blister trasparente, disponibile in confezioni da 1, 5, 10, 12 o 20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Istruzioni per l'uso:

Fare attenzione a rispettare rigorosamente il protocollo per l'uso della siringa.

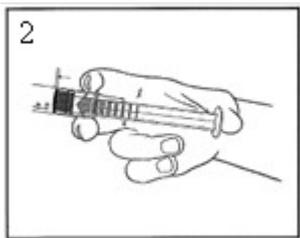
La siringa preriempita è esclusivamente monouso. Gettare la siringa dopo l'uso. **NON RIUTILIZZARE.**
Il contenuto del blister chiuso e integro è sterile, e deve essere aperto solo al momento dell'uso.

Il prodotto deve essere esaminato visivamente per la presenza di particelle e cambiamenti di colorazione prima della somministrazione. Usare solo soluzione limpida e incolore priva di particelle o precipitato.

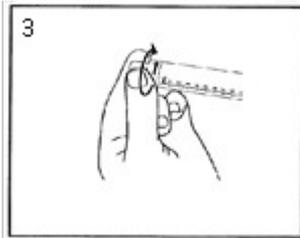
Il prodotto non deve essere usato se il sigillo anti-manomissione sulla siringa (copertura di plastica sul cappuccio terminale) è rotto.

La superficie esterna della siringa è sterile fino all'apertura del blister.

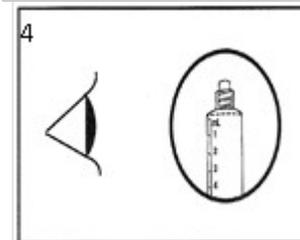
1) Estrarre la siringa preriempita dal blister sterile.



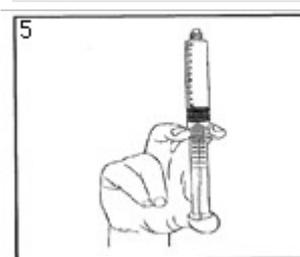
2) Premere lo stantuffo per liberare il tappo.



3) Ruotare il cappuccio terminale per rompere il sigillo.



4) Controllare che il sigillo della siringa (la copertura di plastica sul cappuccio terminale e il sigillo sotto il cappuccio terminale) sia stato rimosso completamente. In caso contrario, richiudere il cappuccio e ruotarlo nuovamente.



5) Espellere l'aria spingendo delicatamente lo stantuffo.

6) Collegare la siringa al dispositivo di accesso vascolare o all'ago.
Premere lo stantuffo per iniettare il volume necessario.

Per l'uso con la siringa sono idonei aghi da 23 a 20 gauge per la somministrazione e.v. e da 23 a 21 gauge per la somministrazione i.m.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATOIRE AGUETTANT
1, rue Alexander Fleming
69007 Lione
FRANCIA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043917018 - "0,1 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa

043917020 - "0,1 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita" 5 siringhe
043917032 - "0,1 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe
043917044 - "0,1 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita " 12 siringhe
043917057 - "0,1 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita" 20 siringhe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco