

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sulfat de atropină Noridem 1 mg / ml soluție injectabilă

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

O fiolă de 1 ml conține atropină sulfat 1 mg.

Un mililitru (ml) de Sulfat de atropină Noridem conține aproximativ 3,54 mg (0,154 mmol) de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră.

pH: 3,00 – 4,50

Osmolalitate: 270 – 310 mOsm/kg

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

- Sulfat de atropină Noridem este indicat la copii, adolescenți și la adulți pentru tratamentul următoarelor afecțiuni:
- Bradicardie indusă de anestezice sau de alte medicamente.
- În asociere cu neostigmină în timpul contracarării efectului miorelaxantelor nedepolarizante.
- Intoxicație cu compuși organofosforici și alte medicamente anticolinesterazice.

Sulfat de atropină Noridem poate fi, de asemenea, utilizat ca medicament pre-anestezic înainte de inducerea anesteziei generale (scade riscul de inhibare vagală și reduce secrețiile salivare și bronșice).

**4.2 Doze și mod de administrare****Doze*****Adulți***

- Tratamentul bradicardiei: Se administrează 0,5 mg pe cale intravenoasă și, dacă este necesar, se repetă doza la interval de 3 - 5 minute, până la o doză maximă de 3 mg.
- În asociere cu neostigmină în timpul contracarării efectului miorelaxantelor nedepolarizante: Se administrează pe cale intravenoasă 0,6 – 1,2 mg
- Premedicație (pentru scăderea riscului de inhibare vagală, precum și a secrețiilor salivare și bronșice): se administrează 0,3 - 0,6 mg pe cale intravenoasă imediat înainte de inducerea anesteziei sau pe cale intramusculară/subcutanată cu 30 – 60 minute înainte de inducerea anesteziei.

- Ca antidot (tratamentul intoxicației cu anticolinesterazice, cum sunt compuși organofosforici, și tratamentul intoxicației cu ciuperci muscarinice): se administrează pe cale intravenoasă sulfat de atropină 0,5 - 2 mg. Doza poate fi repetată după 5 minute și apoi la interval de 10 – 15 minute, după caz, până la remisiunea semnelor și simptomelor (această doză poate fi depășită de mai multe ori).

#### *Copii și adolescenți*

- Tratamentul bradicardiei: se administrează pe cale intravenoasă 0,02 mg/kg greutate corporală într-o singură doză, până la maxim 0,6 mg.
- În asociere cu neostigmina în timpul contracarării efectului miorelaxantelor nedepolarizante: se administrează pe cale intravenoasă 0,02 mg/kg greutate corporală.  
Premedicație (pentru a reduce riscul de inhibare vagală, precum și secrețiile salivare și bronșice): se administrează pe cale intravenoasă 0,01 - 0,02 mg/kg greutate corporală (maxim 0,6 mg per doză) imediat înainte de inducerea anesteziei sau pe cale intramusculară/subcutanată cu 30 - 60 minute înainte de inducerea anesteziei.
- Ca antidot (tratamentul intoxicației cu anticolinesterazice, cum sunt compuși organofosforici și tratamentul intoxicației cu ciuperci muscarinice): se administrează pe cale intravenoasă 0,02 mg/kg greutate corporală repetând de mai multe ori până când semnele și simptomele intoxicației muscarinice se remit.

#### Ajustări ale dozelor:

În general, dozajul trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toleranța la tratament. Doza este în general crescută până când reacțiile adverse devin intolerabile, până la o doză maximă de 3 mg la adulți și 0,6 mg la copii; apoi printr-o ușoară reducere a dozei se ajunge la doza maximă tolerată de pacient.

#### Grupuri speciale de pacienți

Se recomandă precauții la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.4).

#### Mod de administrare

Atropina se administrează prin injecție intravenoasă, subcutanată sau intramusculară.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea atropinei este de asemenea contraindicată:

- în hiperplazia de prostată, deoarece stimulează retenția urinară
- în obstrucția tractului gastro-intestinal (de exemplu stenoza piloro-duodenală)
- în ileus paralic sau atonie intestinală (în special în cazul pacienților vârstnici și debilitați)
- în colită ulcerativă, deoarece acest lucru poate duce la ileus sau megacolon
- în miastenia gravis (cu excepția cazului în care se administrează pentru a reduce reacțiile adverse muscarinice provocate de medicamentele anticolinesterazice)
- în glaucom cu unghi închis sau cu unghi îngust între iris și corneă, deoarece poate crește presiunea intraoculară
- când temperatura mediului ambiant este ridicată, în special în cazul copiilor și în cazurile cu febră
- în insuficiență cardiacă, intervenție chirurgicală pe cord și tahicardie, deoarece poate crește și mai mult ritmul cardiac
- în hemoragie acută și funcție cardiovasculară instabilă
- în tireotoxicoză

Aceste contraindicații nu sunt relevante în situațiile de urgență care pun viața în pericol, cum sunt bradicardia sau intoxicația cu compuși organofosforici.

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atropina trebuie administrată cu precauție la copii și vârstnici, deoarece aceștia sunt mai susceptibili la apariția reacțiilor adverse. Se impun aceleași precauții în colită pseudomembranoasă, diaree, hipertiroidie, infecție gastrointestinală (de exemplu dizenterie), afecțiuni hepatice sau renale și hipertensiune arterială.

Administrarea sistemică de medicamente anti-muscarinice la pacienții debilitați cu afecțiuni pulmonare cronice poate duce la formarea de dopuri de mucus bronșic datorită scăderii secrețiilor bronșice.

În tratamentul parkinsonismului, creșterea dozei de atropină, precum și ajustarea tratamentului, trebuie să se efectueze treptat (tratamentul cu medicamente antimuscarinice nu trebuie întrerupt brusc).

Pacienții cu sindrom Down par a avea o susceptibilitate crescută la atropină. Pe de altă parte, persoanele cu albinism prezintă o anumită rezistență la acest medicament.

Administrarea de doze scăzute poate duce la bradicardie paroxistică.

Deoarece medicamentele anti-muscarinice pot întârzia golirea gastrică, acestea pot determina stază la pacienții cu ulcer gastric. Se impun de asemenea măsuri de precauție pentru pacienții cu tulburări de reflux esofagian sau pentru cei cu hernie hiatală asociată cu reflux gastroesofagian, deoarece medicamentele anti-muscarinice scad motilitatea gastrică și presiunea exercitată la nivelul sfîcterului esofagian inferior.

Cu privire la rezultatele analizelor de laborator, medicamentele anti-muscarinice interferă cu testele secreției gastrice acide. Nu se recomandă administrarea medicamentelor anti-muscarinice într-un interval de 24 ore anterioare testului, deoarece aceste medicamente contracarează efectul pentagastrinei și al histaminei asupra evaluării funcției de secreție a acidului gastric. Medicamentele anti-muscarinice, și în special atropina, interferă cu excreția fenolsulfonftaleinei (FSF). Atropina utilizează același mecanism tubular de secreție ca și fenolsulfonftaleina (FSF), producând o scădere a excreției urinare de FSF. Pacienților cărora li se efectuează acest test nu trebuie să li se administreze în asociere atropină.

Deoarece medicamentele anti-muscarinice pot crește presiunea intraoculară, se recomandă monitorizarea acestui parametru la unii pacienți și în funcție de statusul clinic al acestora.

Medicamentul trebuie eliminat dacă prezintă un aspect tulbure sau sedimente sau dacă recipientul nu este intact.

Medicamentul trebuie manipulat în condiții aseptice obișnuite valabile pentru soluțiile injectabile. Orice volum rezidual de soluție trebuie eliminat.

##### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică este practic „nu conține sodiu”.

#### 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

##### *a) Cu medicamente cu efect anticolinergic*

Pacienții cărora li se administrează medicamente anti-muscarinice în asociere cu amantadină, medicamente antihistaminice, antiparkinsoniene, butirofenone sau fenotiazine, antidepresive triciclice sau medicamente antiaritmice cu proprietăți anticolinergice (de exemplu, procainamidă) au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse anticolinergice.

##### *b) Efecte asupra absorbției medicamentelor la nivel gastro-intestinal*

Scăderea motilității gastrice cauzată de medicamentele anti-muscarinice poate afecta absorbția unor medicamente. De exemplu, administrarea în asociere a unui medicament anti-muscarinic cu levodopa poate reduce absorbția levodopa la nivel intestinal, deoarece crește metabolizarea medicamentului la nivelul

stomacului. Dacă administrarea medicamentului anti-muscarinic este întreruptă fără scăderea simultană a dozei de levodopa, pot apărea efecte toxice ca urmare a creșterii absorbției levodopa.

Pacienții cărora li se administrează în asociere un medicament anti-muscarinic și digoxină trebuie monitorizați deoarece pot dezvolta toxicitate la digitale.

Deoarece medicamentele anti-muscarinice pot scădea secreția gastrică de acid clorhidric și/sau pot crește pH-ul gastric, acestea pot reduce absorbția gastro-intestinală a ketoconazolului. Dacă este necesar tratamentul în asociere medicamentul anti-muscarinic trebuie administrat la interval de cel puțin două ore după administrarea ketoconazolului.

Este posibil ca medicamentele anti-muscarinice să întârzie efectul terapeutic (de exemplu, analgezic, efect antipiretic) al paracetamolului.

*c) Cu corticosteroizi, corticotropină (ACTH) sau haloperidol*

Tratamentul de lungă durată cu anti-muscarinice în asociere poate determina creșterea presiunii intraoculare. În plus, eficacitatea antipsihotică a haloperidolului poate scădea la pacienții cu schizofrenie.

*d) Cu medicamente alcalinizante urinare (antiacide care conțin calciu și/sau magneziu, inhibitori ai anhidrazei carbonice, citrați și bicarbonat de sodiu).*

Excreția urinară a medicamentelor anti-muscarinice poate fi întârziată datorită alcalinizării urinei, cu maximizarea efectelor terapeutice și/sau a reacțiilor adverse ale acestui grup de medicamente.

*e) Cu ciclopropan*

Administrarea intravenoasă a medicamentului anti-muscarinic în asociere cu anestezicul ciclopropan poate declanșa aritmii ventriculare.

*f) Cu guanadrel, guanetidină*

Administrarea în asociere poate antagoniza efectul inhibitor anti-muscarinic asupra secreției gastrice de acid clorhidric.

*g) Cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO), inclusiv furazolidonă, procarbazină și pargilină.*

Administrarea în asociere poate intensifica reacțiile adverse muscarinice datorită efectului anti-muscarinic al acestor medicamente. În plus, IMAO pot bloca eliminarea medicamentelor anti-muscarinice, măbind astfel efectul acestora.

*h) Cu analgezice opioide*

Administrarea în asociere cu medicamente anti-muscarinice poate crește riscul de constipație severă, ceea ce poate duce la ileus paralytic și/sau retenție urinară.

*i) Cu clorură de potasiu, în special produse pe bază de matrice de ceară*

Administrarea în asociere cu medicamente anti-muscarinice poate crește severitatea tulburărilor gastro-intestinale induse de clorura de potasiu.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Atropina pătrunde în placentă.

Cu toate că nu au fost efectuate studii bine controlate la om, studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Administrarea intravenoasă a atropinei în timpul sarcinii poate duce la tahicardie la făt. Prin urmare, atropina trebuie administrată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale pentru făt.

##### Alăptarea

Nu au fost raportate probleme la om cu privire la administrarea atropinei în timpul alăptării. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare raportul risc-beneficiu, deoarece s-au identificat urme de atropină în laptele matern, și, în special copiii sunt susceptibili la efectul acestor medicamente. Medicamentele anti-muscarinice opresc lactația.

#### Fertilitatea

Sulfatul de atropină a scăzut fertilitatea la șobolanii masculi, probabil ca urmare a unui efect inhibitor asupra transportului de spermă și material seminal în timpul procesului de emisie.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deoarece medicamentele anti-muscarinice pot provoca somnolență și vedere încetoșată, pacienții cărora li se administrează acest tip de tratament nu trebuie să efectueze activități care necesită vigilență sau acuitate vizuală (de exemplu, folosirea de utilaje).

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse ale atropinei sunt în general frecvente și, în majoritatea cazurilor, sunt legate de acțiunea farmacologică prelungită și depind de doză.

Reacțiile adverse considerate a fi legate de medicament sunt enumerate mai jos într-o listă sub formă de tabel în funcție de aparate, sisteme și organe și de frecvență, conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

| <b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b> | <b>Foarte frecvente</b> | <b>Frecvente</b>                                                                                 | <b>Mai puțin frecvente</b> | <b>Rare</b>         | <b>Foarte rare</b>                             | <b>Cu frecvență necunoscută</b> |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice                      |                         |                                                                                                  |                            |                     |                                                | Leucocitoză                     |
| Tulburări ale sistemului imunitar                        |                         |                                                                                                  |                            | Hiper-sensibilitate | Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic |                                 |
| Tulburări psihice                                        |                         | Halucinații                                                                                      |                            |                     |                                                |                                 |
| Tulburări ale sistemului nervos                          |                         | Cefalee, dezorientare temporo-spațială, somnolență                                               | Insomnie                   |                     |                                                |                                 |
| Tulburări oculare                                        | Vedere încetoșată       | Dilatație pupilară (midriază) cu pierdere a acomodării oculare (cicloplegie), fotofobie, glaucom |                            |                     |                                                |                                 |
| Tulburări acustice și vestibulare                        |                         |                                                                                                  | Amețeli                    |                     |                                                |                                 |

|                                                          |                                            |                                                                                                                               |                  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--|--|--|
| Tulburări cardiace                                       |                                            | Bradicardie (după administrarea de doze mici), tahicardie (după administrarea de doze mari), palpitații și aritmie cardiacă   |                  |  |  |  |
| Tulburări respiratorii toracice și mediastinale          |                                            |                                                                                                                               | Congestie nazală |  |  |  |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Senzație de uscăciune a gurii (xerostomie) | Tonicitatea și scăderea motilității tractului gastro-intestinal, constipație, vărsături, ileus paralytic, disfagie, disgeuzie |                  |  |  |  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           |                                            | Eritem și xeroză cutanată, urticarie                                                                                          |                  |  |  |  |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   |                                            | Disurie și retenție urinară                                                                                                   |                  |  |  |  |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui              |                                            |                                                                                                                               | Impotență        |  |  |  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare |                                            |                                                                                                                               | Hipertermie      |  |  |  |

#### Raportarea reacțiilor adverse selectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### **Simptome**

Supradozajul cu atropină are loc atunci când pacientului i se administrează doze foarte mari. Este necesar să se ia în considerare faptul că sensibilitatea la atropină variază de la o persoană la alta.

Administrarea de doze toxice din acest medicament provoacă tahicardie, respirație rapidă, hiperpirexie și stimulare a sistemului nervos central. Acest lucru determină anxietate, confuzie, excitație, reacții psihotice, halucinații și delir. Ocazional pot apărea convulsii. De asemenea poate apărea o erupție cutanată tranzitorie,

pe față și pe partea superioară a trunchiului. În caz de supradozaj sever, stimularea centrală poate duce la deprimare a sistemului nervos central, comă, insuficiență respiratorie sau circulatorie și deces.

### **Tratament**

Pentru a contracara simptomele anticolinergice, se pot administra medicamente colinergice, cum este neostigmina (1 mg de neostigmină administrată pe cale intramusculară la intervale de 2-3 ore). Cel mai mare pericol constă în efectelor acestui medicament la nivel central, deoarece acestea nu sunt antagonizate de medicamentele parasimpaticomimetice, care doar tratează simptomele. Prin urmare, dacă simptomul este excitația, se administrează medicamente cu efect supresiv, cum este diazepamul; dacă s-a ajuns la faza de depresie, se poate consuma și cafeină. Atunci când apare hipotensiune arterială, se pot administra amine cu efect vasopresor. Dacă deprimarea respiratorie este severă, trebuie avută în vedere ventilație mecanică cu administrare de oxigen.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Belladonna și derivați, alcaloizi din belladonna, amine terțiare, codul ATC: A03BA01

Alcaloizii solanaceelor - atropina și scopolamina - prezintă două acțiuni fundamentale:

- a) anticolinergice sau parasimpatolitice, blocarea acțiunii muscarinice a acetilcolinei
- b) acțiune stimulantă sau deprimantă asupra sistemului nervos central, după caz. Prima dintre aceste acțiuni este cea mai importantă.

Acțiunea farmacologică a atropinei (o amină terțiară) rezultă în principal din acțiunea I-hiosciaminei; d-hiosciamina nu are practic acțiune antimuscarinică. În general, atropina este mai potentă decât scopolamina pentru acțiunea sa anti-muscarinică asupra inimii și asupra musculaturii netede intestinale și bronșice; și mai puțin puternică decât scopolamina pentru acțiunea sa anti-muscarinică asupra irisului, corpului ciliar și anumitor glande secretoare (salivare, bronșice și sudoripare).

Spre deosebire de scopolamină, atropina stimulează sistemul nervos central în doze normale.

#### *Acțiune oculară*

Atunci când este instilată la nivel ocular, atropina produce midriază (dilatarea pupilei) și cicloplegie (pierderea acomodării oculare). Pupila rămâne larg dilatăată și neprotejată în ceea ce privește lumina, ceea ce favorizează apariția fotofobiei și a cefaleei.

Presiunea intraoculară tinde să crească ușor la nivelul globului ocular normal. Cu toate acestea, în caz de glaucom, această creștere poate fi intensă, ducând la glaucom acut. Acest lucru se întâmplă mai des în cazurile de glaucom cu unghi închis, ceea ce poate duce la cecitate.

#### *Acțiune asupra sistemului cardiovascular*

Acțiunea anti-muscarinică la nivelul cordului depinde de doză. Administrarea unor doze medii din medicamentul anti-muscarinic (de exemplu, 0,4-0,6 mg atropină) poate produce o ușoară scădere a frecvenței cardiace, care poate fi atribuită unei stimulări vagale centrale; acest lucru se întâmplă înainte de a exista un blocaj colinergic periferic. Administrarea unor doze mai mari (de exemplu, 1-2 mg de atropină) duce progresiv la tahicardie prin blocarea inhibării vagale normale a nodulului sinoatrial. Efectele anti-muscarinice asupra inimii sunt uneori imprevizibile și paradoxale, în funcție de sistemul de conducere al stimulului cardiac și de starea fiziologică a inimii.

Medicamentele anti-muscarinice pot provoca, de asemenea, vasodilatație cutanată, în special atunci când sunt administrate în doze toxice.

Atropina este principalul medicament anti-muscarinic administrat în diagnosticul, evaluarea și tratamentul problemelor cardiace. Atropina exercită un efect cronotropic pozitiv prin accelerarea ritmului sinusal prin blocaj parasimpatic direct. Cu toate că atropina este eficientă în caz de bradicardie sinusală secundară, adică

de cauze extracardiace, aceasta are eficacitate scăzută sau nulă în cazul bradicardiei sinusale provocată de boala nodului sinoatrial. Efectul atropinei asupra sistemului His-Purkinje nu este previzibil.

În timpul tratamentului anti-muscarinic pot apărea aritmii atriale, disociere atrioventriculară, tahicardie și fibrilație ventriculară. Adulții tineri sănătoși par a fi mai sensibili la aceste efecte în comparație cu alte grupe de vârstă, probabil din cauza importanței crescute a tonusului vagal cardiac la această grupă de vârstă. Nu se cunoaște dacă această vasodilatație va fi un răspuns compensator pentru a disipa o creștere a temperaturii corpului sau un efect direct al medicamentului asupra circulației sanguine de la nivelul cutanat.

#### *Acțiune asupra sistemului respirator*

Medicamentele anti-muscarinice reduc volumul secrețiilor nazale, orale, faringiene și bronșice. Acestea relaxează musculatura netedă a bronhiilor și bronhiolilor, scăzând astfel rezistența la trecerea aerului. Atropina este un bronhodilatator puternic, fiind deosebit de eficace în cazul bronhoconstricției induse de stimularea parasimpatică. Cu toate că unii medici sunt precauți cu privire la utilizarea medicamentelor anti-muscarinice la pacienții cu astm bronșic, deoarece aceste medicamente reduc secrețiile bronșice fiziologice, administrarea inhalatorie a atropinei este eficace și a fost demonstrată în prevenirea bronhospasmelor de etiologie alergică și induse de exercițiul fizic sau de metacolină, la acest grup de pacienți.

Atropina și scopolamina scad apariția laringospasmului în timpul anesteziei generale. Acestea acționează indirect reducând secrețiile, care pot stimula refluxul în cazul laringospasmului. Se pare că nu există un blocaj direct al mușchiului scheletic al laringelui. Medicamentele anti-muscarinice blochează stimularea guanilciclazei induse de acetilcolină și reduc astfel concentrațiile tisulare de guanosin monofosfat ciclic (GMPc), un mediator al bronhoconstricției.

#### *Acțiunea asupra sistemului nervos central*

Atropina stimulează măduva spinării și centrii cerebrale superiori și afectează sistemul nervos central, similar unui medicament anti-muscarinic administrat în tratamentul bolii Parkinson (trihexifenidil). Conducerea colinergică a sistemului nervos central implică în esență receptori nicotinici de la nivel cerebral. Efectele asupra sistemului nervos central în cazul dozelor normale de atropină și medicamente similare rezultă din acțiunea sa anti-muscarinică centrală. Această acțiune se limitează de obicei la stimularea vagală moderată, care determină o scădere a frecvenței cardiace. Administrarea atropinei și a medicamentelor similare în doze toxice determină o stimulare centrală puternică, care duce la situații de anxietate, iritabilitate, dezorientare, halucinații și delir. Acest tip de acțiune este probabil un rezultat, printre altele, al efectelor anti-muscarinice. Pe măsură ce doza de anti-muscarinic este crescută progresiv, stimularea va duce în cele din urmă la depresie, comă, paralizie medulară și deces.

Medicamentele anti-muscarinice par să provoace o creștere a eliberării și turnover-ului acetilcolinei la nivelul sistemului nervos central, care poate activa receptorii nicotinici din creier.

#### *Acțiune asupra tractului gastro-intestinal*

Medicamentele anti-muscarinice au mai multe efecte anti-secretorii asupra tractului gastrointestinal. Reduc volumul de salivă și produc xerostomie. Efectele receptorilor asupra glandelor salivare sunt de obicei mai sensibile la blocarea anti-muscarinică decât orice alți receptori muscarinici (de exemplu, cei care mediază secreția gastrică). În general, medicamentele muscarinice reduc de asemenea volumul secrețiilor gastrice. Cu toate acestea, secreția de acid gastric nu este scăzută în mod obligatoriu. Se pare că medicamentele anti-muscarinice nu pot controla eficient secreția gastrică acidă, atunci când dozele utilizate sunt lipsite de reacții adverse.

Secreția acidă gastrică stimulată de esterii de colină (de exemplu, metacolină, carbacol) sau de pilocarpină este complet blocată de atropină. Stimularea secreției acide gastrice de către alcool, histamină sau cafeină este diminuată, dar nu eliminată de atropină. Medicamentele anti-muscarinice pot scădea concentrația de mucină și enzime în secrețiile gastro-intestinale. Atropina și alte medicamente anti-muscarinice au un efect direct redus asupra secrețiilor pancreatice, biliare sau intestinale, deoarece aceste secreții sunt controlate în principal prin mecanisme hormonale și non-vagale.

Administrarea dozelor terapeutice de medicament anti-muscarinic produce efecte inhibitorii prelungite asupra esofagului, stomacului, duodenului, jejunului, ileonului și motilității colonului. Aceste efecte sunt

caracterizate printr-o scădere a tonusului, amplitudinii și frecvenței contracțiilor peristaltice. Medicamentele anti-muscarinice prelungesc timpul de tranzit la nivel gastro-intestinal și pot modifica absorbția altor medicamente.

Creșterea tonusului și motilității gastro-intestinale ca urmare a hipoglicemiei induse de insulină, a stimulării emoționale sau a administrării de morfină și medicamente parasimpatomimetice este, de obicei, rapid inhibată de medicamentele anti-muscarinice. Cu toate acestea, în unele cazuri, tonusul și motilitatea gastro-intestinale crescute sunt rezistente la inhibarea anti-muscarinică (de exemplu, stimularea gastro-intestinală directă care rezultă din acțiunea vasopresinei sau a histaminei). Medicamentele anti-muscarinice relaxează sfincterul esofagian inferior, ceea ce determină o scădere a presiunii sfincterului. Medicamentele anti-muscarinice exercită o acțiune antispastică asupra vezicii biliare și a căilor biliare, care este de obicei insuficientă pentru a se obține un efect terapeutic.

Pentru a scădea secreția de acid gastric, de obicei sunt necesare doze relativ mari de medicamente anti-muscarinice (de exemplu, mai mult de 1 mg de atropină pe cale intravenoasă). Aceste doze scad, în general, secreția gastrică acidă bazală sau nocturnă cu aproximativ 50%, scad secreția gastrică acidă stimulată de histamină sau pentagastrină cu aproximativ 40% și scad secreția gastrică acidă stimulată de aportul alimentar cu aproximativ 30%. Administrarea acestor doze relativ mari de medicament anti-muscarinic poate elimina secreția gastrică acidă la persoanele sănătoase. Totuși, această acțiune este mai puțin pronunțată la persoanele cu ulcere peptice.

Cu toate că nu se cunoaște mecanismul de acțiune, s-a sugerat că medicamentele anti-muscarinice, atunci când întârzie tranzitul gastro-intestinal, pot întârzia, de asemenea, eliberarea de secretină, ceea ce determină o întârziere a apariției efectului stimulator al conținutului gastric acid asupra secreției duodenale. Această acțiune poate scădea în mod indirect, volumul și activitatea secrețiilor pancreatice. Atropina reduce secreția de amilază la unii pacienți a căror secreție pancreatică este stimulată de secretină, secretină și insulină sau secretină și pancreozimină, precum și la unii pacienți cu pancreatită acută. Cu toate acestea, există puține dovezi cu privire la faptul că medicamentul anti-muscarinic îmbunătățește prognosticul pancreatitei acute. Se pare că efectele antisecretorii ale medicamentelor anti-muscarinice nu persistă pe perioade prelungite (de obicei sub 48 ore) după terminarea tratamentului.

#### *Acțiunea asupra sistemului genito-urinar*

Atropina și alte medicamente anti-muscarinice scad tonusul și amplitudinea contracțiilor ureterelor și vezicii urinare. Cu toate acestea, inervația colinergică nu este complet blocată de aceste medicamente. Musculatura netedă a vezicii urinare pare să fie mai puțin sensibilă la efectele anti-muscarinice ale acestor medicamente decât orice alt tip de musculatură netedă (de exemplu, la nivelul tractului gastro-intestinal). La pacienții cu uropatie obstructivă, medicamentul anti-muscarinic poate provoca retenție urinară. Medicamentele anti-muscarinice prezintă efecte mai pronunțate asupra vezicii neurogene. La pacienții cu vezică neurogenă reflexă sau neinhibată, amplitudinea și frecvența contracțiilor neinhibate sunt reduse, iar capacitatea vezicală este crescută de atropină (1-4 mg de atropină administrată pe cale orală sau 1,2 mg de atropină administrată intravenos). Prin urmare, incontinența însoțită de contracții neinhibate este atenuată, iar volumul urinei reziduale și frecvența urinării revin la normal la acești pacienți. Medicamentele anti-muscarinice nu sunt eficiente în inhibarea enurezisului non-neurogenic sau funcțional.

Administrarea de atropină (0,5 mg pe cale i.m.) la subiecți sănătoși nu are efect asupra capacității vezicii, urinei sau presiunii uretrale.

Administrarea de atropină 1,2 mg pe cale intravenoasă duce la dilatarea pelvisului, a calicelor și a ureterelor și a fost utilizată pentru a îmbunătăți vizualizarea tractului urinar în studiile de excreție prin urografie.

Atropina nu pare să exercite un efect farmacologic asupra uterului.

#### *Acțiune la nivel glandular*

Medicamentele antimuscarinice scad hiperhidroza deoarece inhibă secreția glandelor sudoripare. Atunci când se administrează în doze toxice, medicamentele anti-muscarinice pot scădea transpirația pentru a se obține o creștere a temperaturii corpului.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Atropina se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal. De asemenea se absoarbe din membranele mucoase, ochi și, într-o anumită măsură, de la nivelul pielii intacte.

### Distribuție

Este distribuită rapid în corp. Penetreză bariera hematoencefalică. Este parțial metabolizată în ficat, se leagă moderat de proteinele plasmaticice și se excretă în urină, sub formă nemetabolizată și metabolizată. Are un timp de înjumătățire de aproximativ 4 ore.

Atropina pătrunde în placentă, și sunt detectate reziduuri din medicament în laptele matern.

În urma administrării intramusculare, atropina este absorbită rapid, atingând concentrații maxime după 15-50 minute și efecte muscarinice maxime în interval de 30 - 45 minute.

### Eliminare

Aproximativ 30 – 50 % din doza de atropină administrată pe cale i.m. se excretă în urină nemetabolizate; atropina, acidul tropic și alți metaboliți sunt de asemenea excretați în urină. Cantități mici (până la 3 % din doza totală administrată) de atropină pot fi de asemenea excrete sub formă de dioxid de carbon în aerul expirat.

Se pare că atropina nu poate fi eliminată prin hemodializă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. Sulfatul de atropină a scăzut fertilitatea la șobolanii masculi, probabil ca urmare a unui efect inhibitor asupra transportului de spermă și asupra materialului seminal în timpul procesului de emisie.

Rezultatele testelor de mutagenitate efectuate pe bacterii au fost negative sau neconcludente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

clorură de sodiu

acid sulfuric

apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Sulfatul de atropină este compatibil cu tartratul de butorfanol și clorhidratul de buprenorfină.

Nu este compatibil cu bromuri, ioduri, baze (de exemplu, bicarbonat de sodiu, barbiturice), bitartrat de norepinefrină și bitartrat de metaraminol.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După prima deschidere: Acest medicament trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra fiolele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Sulfat de atropină Noridem 1 mg/ml soluție injectabilă este furnizat în fiole din sticlă de tip I, incolore, transparente, de capacitate 2 ml.

Mărimea ambalajului

Fiolele sunt ambalate în cutii cu 5, 10, 20, 50 și 100 fiole.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pentru o singură utilizare. A se elimina orice conținut neutilizat.

Soluția trebuie să fie limpede și transparentă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Noridem Enterprises Limited  
Evagorou & Makariou  
Mitsi Building 3, Office 115  
1065 Nicosia, Cipru

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16101/2025/01-05

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2025

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2025