

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**  
(CCDS 0260-02)  
(24.01.2023)

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atrovent® 0,25 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur

Atrovent® 0,50 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Atrovent 0,25 mg/2ml solution pour inhalation par nébuliseur:

2 ml de solution contiennent 0,261 mg de bromure d'ipratropium monohydraté (=0,25 mg de bromure d'ipratropium anhydre).

Atrovent 0,50 mg/2ml solution pour inhalation par nébuliseur:

2 ml de solution contiennent 0,522 mg de bromure d'ipratropium monohydraté (=0,50 mg de bromure d'ipratropium anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Atrovent est indiqué chez les adultes et les enfants pour le traitement symptomatique du bronchospasme qui se produit dans le cadre des affections respiratoires obstructives chroniques, telles que l'asthme bronchique, la bronchite chronique obstructive et l'emphysème.

En association avec des bêta2-mimétiques inhalés, Atrovent est indiqué dans le traitement du bronchospasme aigu des affections respiratoires obstructives chroniques, y compris la bronchite chronique et l'asthme.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie doit être adaptée par le médecin traitant, selon la gravité des symptômes, l'âge du patient et la réponse clinique obtenue. Le patient sera maintenu sous supervision médicale durant le traitement. Il est conseillé de ne pas dépasser la posologie journalière recommandée, que le traitement soit aigu ou chronique.

Si le traitement n'apporte pas l'effet escompté ou si l'état du patient s'aggrave, un avis médical doit être obtenu afin d'établir un nouveau schéma thérapeutique. Le patient doit être informé qu'en cas de dyspnée aiguë ou d'aggravation rapide de la dyspnée, un médecin doit être consulté immédiatement.

Une ampoule contient soit 0,25 mg de bromure d'ipratropium/2 ml, soit 0,50 mg de bromure d'ipratropium/2 ml.

La dose recommandée est la suivante :

*Atrovent® 0,25 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur*

Traitement chronique et traitement de la crise aiguë

- Adultes (y compris patients âgés) et adolescents > 12 ans : 1 à 2 ampoule(s) 3 à 4 fois par jour
- Enfants de 6 à 12 ans : 1 ampoule 3 à 4 fois par jour

La dose peut être répétée jusqu'à stabilisation: le médecin fixe l'intervalle de temps entre les doses. La posologie peut également dépendre du type d'inhalateur utilisé.

Atrovent peut s'administrer en combinaison avec des bêtamimétiques en solution pour inhalation.

Des doses journalières supérieures à 1 mg de bromure d'ipratropium anhydre (4 ampoules à 0,25 mg/2ml) chez l'enfant  $\leq$  12 ans, seront administrées uniquement sous surveillance médicale.

- Enfants < 6 ans : 1 ampoule

Du fait de la disponibilité limitée d'information dans ce groupe d'âge, la dose recommandée doit être administrée sous surveillance médicale.

La dose peut être répétée jusqu'à stabilisation: le médecin fixe l'intervalle de temps entre les doses.

Atrovent peut s'administrer en combinaison avec des bêtamimétiques en solution pour inhalation.

*Atrovent*<sup>®</sup> 0,50 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur

Traitement chronique

- Adultes (y compris patients âgés) et adolescents > 12 ans : 1 ampoule 3 à 4 fois par jour

Traitement de la crise aiguë

- Adultes (y compris patients âgés) et adolescents > 12 ans : 1 ampoule

La dose peut être répétée jusqu'à stabilisation: le médecin fixe l'intervalle de temps entre les doses.

Atrovent peut s'administrer en combinaison avec des bêtamimétiques en solution pour inhalation.

Des doses journalières supérieures à 2 mg de bromure d'ipratropium anhydre (4 ampoules à 0,50 mg/2ml) chez l'adulte et l'adolescent > 12 ans), seront administrées uniquement sous surveillance médicale.

Mode d'administration

Veuillez lire ces instructions attentivement afin d'assurer une administration correcte.

- La solution est destinée exclusivement à l'inhalation à l'aide d'un nébuliseur approprié et ne peut être ingérée ou injectée.
- Les ampoules doivent être dilués avec du sérum physiologique jusqu'à l'obtention d'un volume de 2 à 4 ml. La durée de l'inhalation peut être adaptée en faisant varier le volume de dilution.
- Atrovent solution pour inhalation s'administre à l'aide d'un nébuliseur. La solution peut également être pulsée par un débit d'oxygène (6 à 8 l/min.).

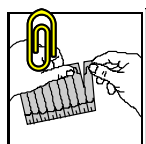


fig. 1

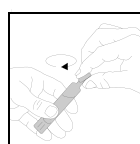


fig. 2

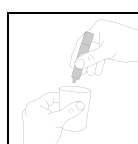


fig. 3

1. Préparer l'inhalateur suivant les instructions du fabricant ou du médecin.
2. Détacher une ampoule de l'ensemble (fig. 1).
3. Ouvrir l'ampoule par torsion de la partie supérieure (fig. 2).
4. Vider le contenu dans le réservoir de l'inhalateur et ajouter le diluant éventuel (fig. 3).
5. Utiliser l'inhalateur suivant les instructions.
6. Après emploi, jeter les restes éventuels de solution et nettoyer l'appareil.

Comme l'ampoule ne contient pas de conservateur, afin d'éviter toute contamination microbienne, il est très important de l'utiliser dès ouverture et d'ouvrir une nouvelle ampoule pour chaque nouvelle aérosolisation. Les ampoules partiellement utilisés, ouverts ou endommagés doivent être jetés.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'atropine ou ses dérivés (comme la substance active, le bromure d'ipratropium), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent apparaître après administration d'Atrovent, telles que rares cas d'urticaire, angio-oedème, rash, bronchospasme, oedème oropharyngé et anaphylaxie.

### Bronchospasme paradoxal

Comme tout médicament inhalé, Atrovent peut provoquer un bronchospasme paradoxal potentiellement dangereux pour le pronostic vital. Si un bronchospasme paradoxal se déclenche, Atrovent doit être arrêté immédiatement et remplacé par un traitement alternatif.

### Complications oculaires

Atrovent doit être utilisé avec précaution chez les patients prédisposés au glaucome à angle fermé. On a rapporté de très rares cas de complications oculaires (mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) lorsqu'une aérosolisation d'ipratropium (soit seul, soit en combinaison avec un bêta-2-mimétique) entre accidentellement en contact avec les yeux.

Lorsqu'apparaissent une douleur oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou des images colorées en même temps qu'une rougeur des yeux (due à la congestion de la conjonctivite et à l'oedème de la cornée), il peut s'agir des symptômes d'un glaucome aigu à angle fermé. Si un tel ensemble de symptômes apparaît, il y a lieu d'instaurer un traitement par un collyre myotique et de recourir immédiatement à l'avis d'un spécialiste.

Les patients doivent être informés quant à la manière de bien utiliser Atrovent. Il faut veiller à ce que ni la solution ni l'aérosol ne puisse atteindre les yeux. Il est recommandé que la solution nébulisée soit administrée à l'aide d'un embout buccal. Si on utilise un masque, il doit être adapté parfaitement au visage du patient. Les patients prédisposés au glaucome seront particulièrement avertis de protéger leurs yeux.

### Effets rénaux et urinaires

Atrovent doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'une obstruction préexistante des voies urinaires (par ex. hyperplasie prostatique ou obstruction au niveau du col de la vessie).

### Troubles de la motilité gastro-intestinale

Les patients souffrant de mucoviscidose peuvent être plus sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'administration concomitante chronique d'Atrovent en inhalation avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée. Pour cette raison, l'administration concomitante chronique d'Atrovent avec d'autres médicaments anticholinergiques n'est pas recommandée.

Les bêtamimétiques et les dérivés xanthiques peuvent renforcer l'effet bronchodilatateur. Le risque de glaucome aigu peut être accru lors de l'administration simultanée de bromure d'ipratropium et de bêtamimétiques chez les patients ayant des antécédents de glaucome à angle fermé (voir rubrique "Précautions particulières").

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du bromure d'ipratropium chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Atrovent pendant la grossesse bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction suite à l'inhalation ou l'application intranasale de doses hautement supérieures à celles recommandées chez l'homme (voir rubrique 5.3).

### Allaitement

On ne sait pas si le bromure d'ipratropium et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Bien que les cations quaternaires non liposolubles passent dans le lait maternel, il est improbable que le bromure d'ipratropium atteigne l'enfant en quantité suffisante pour exercer un effet secondaire lors d'une administration intranasale.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir du traitement avec Atrovent en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

#### Fertilité

Aucune donnée clinique relative à la fécondité n'est disponible pour le bromure d'ipratropium. Lors des études non-cliniques réalisées avec le bromure d'ipratropium, aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé (voir rubrique « Données de sécurité précliniques »).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, le patient doit être averti qu'il peut ressentir des effets indésirables tels que étourdissement, trouble de l'accommodation, mydriase et vision trouble pendant un traitement par Atrovent. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

La plupart des effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques d'Atrovent. Comme tout traitement topique, Atrovent peut entraîner des irritations locales. Les effets indésirables ont été identifiés sur base des données issues d'études cliniques et de la pharmacovigilance durant la période d'utilisation suivant l'approbation du médicament.

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés lors des études cliniques sont: céphalées, irritation de la gorge, toux, bouche sèche, troubles de la motilité gastro-intestinale (y compris constipation, diarrhée et vomissements), nausées et étourdissements.

##### Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence, selon la convention suivante: très fréquents (chez plus de 1 patient sur 10) ; fréquents (chez 1 à 10 sur 100 patients) ; peu fréquents (chez 1 à 10 sur 1.000 patients) ; rares (chez 1 à 10 sur 10.000 patients) ; très rares (chez moins de 1 patient sur 10.000).

##### **Affections du système immunitaire**

peu fréquent : réaction anaphylactique, hypersensibilité

##### **Affections du système nerveux**

fréquent: céphalées  
peu fréquent: étourdissements

##### **Affections oculaires**

peu fréquent: troubles d'accommodation visuelle, mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome, douleur oculaire, vision trouble, halo visuels, hyperémie de la conjonctive, œdème cornéen

##### **Affections cardiaques**

peu fréquent: tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire, augmentation du rythme cardiaque  
rare : palpitations

##### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

fréquent: irritation de la gorge, toux

peu fréquent : sécheresse de la gorge, bronchospasme, bronchospasme paradoxal, spasme laryngé, œdème pharyngé

#### **Affections gastro-intestinales**

peu fréquent: sécheresse de la bouche, nausées, troubles de la motilité gastro-intestinale, œdème de la bouche, stomatite, diarrhée, constipation, vomissements

#### **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés**

peu fréquent: rash, angio-œdème  
rare : urticaire, prurit

#### **Affections du rein et des voies urinaires**

peu fréquent: rétention urinaire

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance  
Boîte postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Aucun symptôme spécifique d'un surdosage n'a été observé. Vu l'index thérapeutique très large de l'ipratropium et du fait du caractère topique de l'administration par inhalation de l'Atrovent, on ne doit pas craindre l'apparition de symptômes anticholinergiques majeurs. Des manifestations systémiques mineures et passagères de l'activité anticholinergique, comme la sécheresse buccale, les troubles de l'accommodation visuelle et la tachycardie, peuvent apparaître lors d'un surdosage.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Catégorie pharmacothérapeutique: anticholinergique.  
Code ATC: R03B B01

#### Mécanisme d'action

L'ipratropium, un dérivé ammonium quaternaire, est une substance anticholinergique. Des études non-cliniques ont démontré que cette substance inhibe les réflexes médiés par le nerf vague par un effet antagoniste sur l'action de l'acétylcholine. Les anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca<sup>++</sup> provoquée par l'interaction de l'acétylcholine avec les récepteurs muscariniques du muscle lisse bronchique. La libération du Ca<sup>++</sup> est médiée par le système de second messenger constitué d'IP<sub>3</sub> (triphosphate d'inositol) et de DAG (diacylglycérol). La bronchodilatation qui suit l'inhalation d'Atrovent est essentiellement un effet local spécifique et non systémique.

Les études non-cliniques et cliniques montrent qu'il n'y a pas d'effet délétère de l'Atrovent sur la sécrétion muqueuse des voies respiratoires, ni sur la clairance mucociliaire, ni sur les échanges gazeux.

#### Efficacité et sécurité clinique

Dans des études contrôlées à 85-90 jours chez des patients présentant un bronchospasme associé à une affection pulmonaire obstructive chronique (bronchite chronique et emphysème), des améliorations significatives de la fonction pulmonaire apparaissent endéans 15 minutes, atteignent un pic après 1 à 2 heures, et persistent pendant 4-6 heures.

L'effet bronchodilatateur de l'Atrovent dans le traitement du bronchospasme aigu associé à l'asthme a été démontré dans des études chez les adultes. Dans la plupart de ces études, Atrovent a été administré en combinaison avec un bêtamimétique inhalé.

#### Population pédiatrique

L'effet bronchodilatateur de l'Atrovent dans le traitement du bronchospasme aigu associé à l'asthme, a été démontré dans des études chez les adultes et les enfants > 6 ans. Dans la plupart de ces études, l'Atrovent était administré en combinaison avec un bêtamimétique inhalé.

Bien que les données soient limitées, Atrovent a montré un effet thérapeutique dans le traitement du bronchospasme associé à la bronchiolite virale et à la dysplasie bronchopulmonaire chez les petits enfants et les nourrissons.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

L'effet thérapeutique de l'Atrovent est réalisé grâce à une action locale dans les voies respiratoires. La bronchodilatation (effet pharmacodynamique) et la concentration plasmatique (effet pharmacocinétique) induites par l'Atrovent n'évoluent pas parallèlement dans le temps.

Après inhalation, 10 à 30% de la dose est généralement déposé dans les poumons, en fonction de la formulation et de la technique d'inhalation. La majeure partie de la dose est avalée et passe le tractus gastro-intestinal.

La portion de dose déposée dans les poumons atteint rapidement la circulation (en quelques minutes). L'excrétion rénale cumulative du composé parent (0-24 heures) est inférieure à 1% d'une dose orale et d'environ 3 à 13% d'une dose inhalée. En se basant sur ces données, la biodisponibilité systémique totale de doses orales et inhalées de bromure d'ipratropium est estimée à 2% et 7 à 28% respectivement.

En tenant compte de cela, les portions de dose ingérée de bromure d'ipratropium ne contribuent pas de manière pertinente à l'exposition systémique.

#### Distribution

Les paramètres cinétiques décrivant la disponibilité de l'ipratropium ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration intraveineuse. On note une décroissance biphasique rapide des taux d'ipratropium dans le plasma. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (V<sub>dss</sub>) est d'environ 176 L (≈ 2,4 L / kg). Le médicament est peu (moins de 20%) aux protéines plasmatiques. Les données non cliniques indiquent que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière placentaire ni la barrière hémato-encéphalique. Les métabolites connus montrent très peu ou pas d'affinité pour le récepteur muscarinique et doivent être considérés comme inefficaces.

#### Biotransformation

Après administration par voie intraveineuse, environ 60% de la dose est métabolisée, en grande partie probablement par oxydation dans le foie.

Les métabolites connus sont formés par hydrolyse, déshydratation ou élimination du groupe hydroxyméthyle du fragment d'acide tropique.

#### Élimination

La demi-vie de la phase terminale d'élimination est de 1,6 heure environ.

La clairance totale de l'ipratropium est de 2,3 L / min et la clairance rénale est de 0,9 L / min.

Dans une étude sur le bilan d'excrétion, l'excrétion rénale cumulée (6 jours) de la radioactivité liée au produit (incluant le composé parent et tous les métabolites) représente 9,3% après administration orale et de 3,2% après inhalation.

La radioactivité totale excrétée dans les fèces a été de 88,5% après administration orale et 69,4% après inhalation. En ce qui concerne l'excrétion de la radioactivité liée au produit après administration par voie intraveineuse, l'excrétion principale se produit par les reins. La demi-vie d'élimination de la radioactivité liée au produit (composé d'origine et métabolites) est de 3,6 heures

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium – Acide chlorhydrique – Eau purifiée.

### **6.2 Incompatibilités**

On évitera de mélanger les solutions d'Atrovent et de cromoglycate disodique compte tenu du risque de précipitation (incompatibilité physique).

La solution d'Atrovent est physico-chimiquement compatible notamment avec le sérum physiologique (dilution), les bêta-2 mimétiques en solution pour nébulisation, la solution de bromhexine, la solution d'ambroxol, le tampon phosphate de pH 6,5 ...

### **6.3 Durée de conservation**

Atrovent 0,25 mg/2ml solution pour inhalation par nébuliseur: 2 ans

Atrovent 0,50 mg/2ml solution pour inhalation par nébuliseur: 2 ans

L'abréviation "EXP." (date d'expiration), reprise sur l'emballage, annonce la date à partir de laquelle la validité du produit n'est plus démontrée (les deux premiers chiffres indiquent le mois et les suivants l'année - la date d'expiration commence le dernier jour du mois indiqué).

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Conserver à une température située entre 15°C et 25°C, à l'abri de la lumière.

Dans les nébuliseurs, les solutions doivent être remplacées quotidiennement.

Une fois l'ampoule ouverte, il convient de l'utiliser immédiatement.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

- Atrovent 0,25 mg/2ml solution pour inhalation par nébuliseur, à usage extemporané (sans conservateur), boîtes de 20, 60 ou 120 (2x60) ampoules.
- Atrovent 0,50 mg/2ml solution pour inhalation par nébuliseur, à usage extemporané (sans conservateur), boîtes de 20, 60 ou 120 (2x60) ampoules.

Toutes les présentations ne sont pas commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Une fois l'ampoule ouverte, il convient de l'utiliser par voie inhalée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim SComm  
Avenue Arnaud Fraiteur 15-23  
1050 Bruxelles

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Atrovent 0,25 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur: BE165776  
Atrovent 0,50 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur: BE165785

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

- A. Date de première autorisation:  
0,25 mg/2 ml solution: 07/06/1994  
0,50 mg/2 ml solution: 07/06/1994  
B. Date de dernier renouvellement: 11 juin 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 03/2023