ANSM - Mis à jour le : 19/03/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATROVENT ADULTES 0,50 mg/1 mL, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromure d'ipratropium anhydre..... 0,500 mg
Sous forme de bromure d'ipratropium..... 0,522 mg

Pour un récipient unidose de 1 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte en association avec un bêta2 mimétique d'action rapide.

Remarque : l'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé. Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le patient doit être informé qu'en cas de dyspnée aiguë ou présentant une aggravation rapide, un médecin doit être consulté immédiatement.

Chez l'adulte la dose usuelle est de 0,5 mg par nébulisation soit 1 dose unitaire de 1 mL diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 5 mL.

Les nébulisations peuvent être répétées toutes les 20 à 30 minutes en fonction de l'état clinique du patient.

Mode d'administration

Cette solution d'ipratropium doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur).

Ne pas injecter - ne pas avaler.

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Diluer la quantité nécessaire d'ipratropium dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume total de 5 mL.

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litres/minute) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

La solution pour inhalation ATROVENT est adaptée à une inhalation concomitante avec un bêta2 mimétique d'action rapide.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'atropine ou ses dérivés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'action bronchodilatatrice de l'ipratropium par voie inhalée est moins puissante que celle des bêta2 mimétiques par voie inhalée. Il convient en cas de crise d'asthme ou de bronchospasme aigu de ne pas l'utiliser en première intention ou seul mais d'administrer également un bêta2 mimétique.

L'administration d'ipratropium à l'aide d'un nébuliseur doit être réservée aux situations aiguës graves nécessitant l'inhalation d'une posologie élevée de produit par voie inhalée. Ces situations nécessitent une surveillance médicale avec possibilité de mise en place d'une réanimation (abord veineux et assistance respiratoire) ; une oxygénothérapie et corticothérapie par voie systémique doivent généralement y être associées.

L'apparition de signes de glaucome par fermeture de l'angle (douleur ou gêne oculaire, vision trouble, perception d'images colorées, rougeur conjonctivale, congestion de la cornée) nécessite l'interruption du traitement et un avis médical spécialisé immédiat.

Comme avec les autres médicaments inhalés, ATROVENT peut entrainer un bronchospasme paradoxal pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Si un bronchospasme paradoxal survient, ATROVENT doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.

Précautions d'emploi

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En raison de l'activité anticholinergique de l'ipratropium, la projection accidentelle d'ipratropium dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympatholytique. Les patients prédisposés à un risque de glaucome par fermeture de l'angle devront se protéger des risques de projections intraoculaires de ce médicament (ex : port de lunettes). Il est préférable d'administrer la solution nébulisée d'ipratropium par l'intermédiaire d'un embout buccal. Un masque d'inhalation peut également être utilisé à condition qu'il soit étanche.

Le traitement par le bromure d'ipratropium doit être prescrit avec prudence chez les personnes âgées, notamment chez les sujets masculins présentant des antécédents d'obstruction des voies urinaires (par exemple, un adénome prostatique ou une obstruction urétrale).

Le bromure d’ipratropium sera utilisé avec prudence chez les patients atteints de mucoviscidose plus souvent sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations à prendre en compte

+ Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

+ Médicaments anticholinestérasiques

Risque de moindre efficacité de l’anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l’acétylcholine par l’atropine

+ Morphiniques

Risque important d’akinésie colique, avec constipation sévère

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l’absence d’effet tératogène chez l’animal, un effet malformatif dans l’espèce humaine n’est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l’espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l’animal au cours d’études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n’est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au bromure d’ipratropium est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l’utilisation du bromure d’ipratropium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. En cas d’administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques de cette molécule.

Allaitement

En l’absence de données sur le passage dans le lait de l’ipratropium, et compte tenu de ses propriétés atropiniques son utilisation est déconseillée durant l’allaitement sauf nécessité absolue.

Fertilité

Les études précliniques réalisées avec le bromure d’ipratropium n’ont pas mis en évidence d’effets néfastes sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Les données cliniques sur la fertilité ne sont pas disponibles pour le bromure d’ipratropium.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Les patients doivent être informés du risque de troubles de l'accommodation visuelle, de mydriase, de vision trouble et de possibles sensations vertigineuses au cours du traitement par ATROVENT. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine.

4.8. Effets indésirables

La plupart des effets indésirables listés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques d'ATROVENT.

Comme tous les traitements par inhalation, ATROVENT peut engendrer des symptômes d'irritation locale.

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors des essais cliniques étaient les céphalées, les irritations de la gorge, la toux, la sécheresse de la bouche, les troubles de la motilité gastro-intestinale (constipation, diarrhée et vomissement), les nausées et les vertiges.

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec ATROVENT et de l'expérience acquise depuis la commercialisation.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, 1/100) ; rare (≥ 1/10000, 1/1000) ; très rare (1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Terme usuel MedDRA	**Fréquence**
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent

Affections oculaires	
Glaucome par fermeture de l'angle	Peu fréquent
Augmentation de la pression intraoculaire	Peu fréquent
Mydriase	Peu fréquent
Douleur oculaire	Peu fréquent
Œdème cornéen	Peu fréquent
Hyperémie conjonctivale	Peu fréquent
Vision de halo	Peu fréquent
Vision trouble	Peu fréquent
Troubles de l'accommodation visuelle	Rare
Troubles cardiaques	
Tachycardie supraventriculaire	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Fibrillation auriculaire	Rare
Tachycardie	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Fréquent
Irritation pharyngée	Fréquent
Bronchospasme paradoxal	Peu fréquent
Bronchospasme	Peu fréquent
Laryngospasme	Peu fréquent
Œdème pharyngé	Peu fréquent
Sécheresse de la gorge	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Sécheresse de la bouche	Fréquent
Nausées	Fréquent
Troubles de la motilité gastro-intestinale	Fréquent
Constipation	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent
Diarrhées	Peu fréquent
Œdème buccal	Peu fréquent
Stomatite	Peu fréquent

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rashs cutanés	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Œdème de Quincke	Peu fréquent
Urticaire	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	
Rétention urinaire	Peu fréquent

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables locaux (sécheresse buccale, irritation pharyngée) et la survenue d'effets systémiques anticholinergiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anticholinergiques, code ATC : R03BB01.

L'ipratropium est un bronchodilatateur anticholinergique par voie inhalée.

Administré par voie inhalée, le bromure d'ipratropium exerce une action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique entraînant par effet parasympatholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation. Son effet bronchodilatateur est moins puissant que celui exercé par les bêta2 mimétiques par voie inhalée.

L'action bronchospasmolytique apparaît rapidement (3 minutes) et persiste pendant 4 à 6 heures.

Les effets, faisant suite à l'inhalation d'ATROVENT (bromure d'ipratropium), sont principalement locaux et spécifiques aux poumons, et sans caractère systémique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La quantité absorbée après administration par voie inhalée est minime et les taux sériques faibles correspondraient à l'absorption intestinale partielle de la fraction déglutie très faiblement absorbée par voie digestive. Après administration orale, cette absorption peut être évaluée entre 15 et 30 % de la quantité administrée. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3,5 heures. L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire.

Après administration par voie inhalée, le passage de la barrière hémato-encéphalique est très faible.

L’excrétion rénale cumulée (0 à 24 heures) du composé parent est d’environ 46 % d’une dose administrée par voie intraveineuse, de moins de 1 % d’une dose orale et environ 3 à 13 % d’une dose inhalée. Sur la base de ces données, la biodisponibilité systémique totale de doses orales et inhalées de bromure d’ipratropium est estimée à respectivement 2 % et 7 à 28 %.

De ce fait, les portions de dose de bromure d’ipratropium avalées ne contribuent pas de manière importante à l’exposition systémique.

Distribution

Les paramètres cinétiques décrivant le sort de l’ipratropium ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration intraveineuse. Une baisse biphasique rapide des concentrations plasmatiques est observée. Le volume de distribution apparent à l’équilibre (Vdss) est d’environ 176 L (environ 2,4 L/kg). Le médicament se lie de manière minimale (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. Les données précliniques indiquent que l’amine quaternaire ipratropium ne traverse pas le placenta ni la barrière hématoencéphalique.

Biotransformation

Après administration intraveineuse, environ 60 % de la dose sont métabolisés, probablement la majeure partie dans le foie par oxydation.

Les métabolites connus, qui sont formés par hydrolyse, déshydratation ou élimination du groupe hydroxy-méthyle dans le fragment acide tropique, montrent très peu ou pas d’affinité pour les récepteurs muscariniques et doivent être considérés comme inefficaces.

Élimination

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

L’ipratropium possède une clairance totale de 2,3 L/min et une clairance rénale de 0,9 L/min.

Dans une étude du bilan d’excrétion, l’excrétion rénale cumulée (6 jours) de la radioactivité liée au médicament (incluant le composé parent et tous ses métabolites) a représenté 72,1 % après administration intraveineuse, 9,3 % après administration orale et 3,2 % après inhalation. La radioactivité totale excrétée via les selles était de 6,3 % après administration intraveineuse, de 88,5 % après administration orale et de 69,4 % après inhalation. En ce qui concerne l’excrétion de la radioactivité liée au médicament après administration intraveineuse, l’excrétion principale se produit via les reins. La demi-vie d’élimination de la radioactivité liée au médicament (composé parent et métabolites) est de 3,6 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

La tolérance locale et systémique du bromure d’ipratropium a été étudiée de manière approfondie dans plusieurs espèces animales, en utilisant diverses voies d’administration.

Toxicité à dose unique

La toxicité aiguë par inhalation, administration orale et administration intraveineuse a été évaluée dans plusieurs espèces de rongeurs et de non-rongeurs.

En cas d’inhalation, la dose létale minimale chez le cochon d’Inde mâle est de 199 mg/kg.

Chez le rat, aucune mortalité n’a été observée jusqu’aux doses les plus élevées techniquement possibles (c’est-à-dire 0,05 mg/kg après 4 h d’administration ou 160 bouffées de bromure d’ipratropium, 0,02 mg/bouffée).

Les valeurs de DL50 orale chez la souris, le rat et le lapin sont respectivement de 1 585, 1 925 et 1 920 mg/kg. La DL50 intraveineuse chez la souris, le rat et le chien est, respectivement de 13,6, 15,8 et environ 18,2 mg/kg. Les signes cliniques incluent une mydriase, une sécheresse de la muqueuse buccale, une dyspnée, des tremblements, des spasmes et/ou une tachycardie.

Toxicité à dose répétée

Des études de toxicité à dose répétée ont été menées chez des rats, des lapins, des chiens et des singes Rhésus.

Dans les études d'inhalation d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez des rats, des chiens et des singes Rhésus, la NOAEL (dose sans effet indésirable observé) était de respectivement 0,38 mg/kg/jour, 0,18 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour. Une sécheresse de la muqueuse buccale et une tachycardie ont été notées chez les chiens. Aucune lésion histopathologique liée à la substance n'a été observée dans l'appareil bronchopulmonaire ni aucun autre organe. Chez le rat, la NOAEL après 18 mois d'administration orale était de 0,5 mg/kg/jour.

Tolérance locale

Une solution aqueuse de bromure d'ipratropium (0,05 mg/kg) a été bien tolérée localement lors de l'administration à des rats par inhalation (administration unique sur 4 h). Dans les études de toxicité à dose répétée, le bromure d'ipratropium a été bien toléré localement.

Immunogénicité

Aucune anaphylaxie active ni réaction anaphylactique cutanée passive n'a été démontrée chez des cochons d'Inde.

Génotoxicité et carcinogénicité

Il n'a pas été observé de génotoxicité in vitro (test d'Ames), ni in vivo (test du micronoyau, test létal dominant chez la souris, essai cytogénétique sur des cellules de moelle osseuse de hamsters chinois).

Aucun effet tumorigène ni carcinogène n'a été démontré lors d'études à long terme chez des souris et des rats.

Toxicité de la reproduction et du développement

Des études visant à explorer l'influence possible du bromure d'ipratropium sur la fertilité, la toxicité embryonnaire et fœtale et le développement péri-/postnatal ont été conduites chez des souris, des rats et des lapins.

Des niveaux de dose orale élevés, c'est-à-dire de 1 000 mg/kg/jour chez le rat et de 125 mg/kg/jour chez le lapin, ont été associés à une toxicité maternelle dans les deux espèces et à une toxicité embryonnaire/fœtale chez le rat, où le poids des fœtus a été réduit. Il n'a pas été observé de malformations liées au traitement.

Les doses les plus élevées techniquement possibles pour l'inhalation au moyen de l'aérosol doseur, de 1,5 mg/kg/jour chez les rats et de 1,8 mg/kg/jour chez les lapins, n'ont été associées à aucun effet indésirable sur la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau purifiée (ou eau pour préparations injectables).

6.2. Incompatibilités

Chlorure de benzalkonium

Ce médicament ne doit pas être mélangé à une solution contenant du chlorure de benzalkonium en raison du risque d'incompatibilité physicochimique.

Cromoglycate disodique

La solution pour inhalation ATROVENT en ampoules unidoses et les solutions pour inhalation de cromoglycate disodique ne doivent pas être administrées simultanément dans le même nébuliseur.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans le conditionnement d'origine, à l'abri de la lumière.
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 mL en récipient unidose (PE) avec un suremballage (aluminium/PE). Boîte de 10, 20, 30 ou 60.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
100-104 AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 365 807 1 8 : 1 mL en récipient unidose (PE) avec un suremballage (aluminium/PE). Boîte de 10.

- 34009 365 808 8 6 : 1 mL en récipient unidose (PE) avec un suremballage (aluminium/PE). Boîte de 20.

- 34009 365 809 4 7 : 1 mL en récipient unidose (PE) avec un suremballage (aluminium/PE). Boîte de 30.

- 34009 365 810 2 9 : 1 mL en récipient unidose (PE) avec un suremballage (aluminium/PE). Boîte de 60.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie.
Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique).