

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GIBITER Easyhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación, polvo para inhalación.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (dosis liberada por la boquilla) contiene: budesonida, 160 microgramos/inhalación, y formoterol fumarato dihidrato, 4,5 microgramos/inhalación.

Mediante el dispositivo Easyhaler la dosis liberada (ex-actuador) contiene una cantidad similar del principio activo que la dosis medida (ex-reservoir).

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato, 3800 microgramos por dosis liberada.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación en un dispositivo medidor de inhalación (Easyhaler).

Polvo blanco a amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Asma

GIBITER Easyhaler está indicado en adultos y adolescentes (a partir de 12 años) para el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado el uso de una combinación (un corticoide inhalado y un agonista β_2 -adrenérgico de acción larga) en:

- pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta inhalados “a demanda”.

o

- pacientes que ya estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

GIBITER Easyhaler está indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) inferior al 70% del normal (post-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores (ver también sección 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Asma

GIBITER Easyhaler no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de GIBITER Easyhaler es individualizada y se debe ajustar a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no solo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas β_2 -adrenérgicos y/o corticoides en inhaladores separados.

La dosis debería ajustarse hasta la más baja necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de GIBITER Easyhaler administrada sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticoide inhalado solo.

En el caso de GIBITER Easyhaler existen dos enfoques terapéuticos:

- A. Terapia de mantenimiento:** GIBITER Easyhaler se toma como terapia de mantenimiento regular con un broncodilatador de acción rápida adicional como inhalador de alivio.
- B. Terapia de mantenimiento y de alivio:** GIBITER Easyhaler se toma como terapia de mantenimiento regular y a demanda en respuesta a los síntomas.

A. Terapia de mantenimiento

Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida para su uso a demanda para el alivio de los síntomas.

Dosis recomendadas:

Adultos (a partir de 18 años): 1- 2 inhalaciones, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1 - 2 inhalaciones, dos veces al día.

En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de GIBITER Easyhaler, cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga en combinación con un corticoide inhalado para mantener el control de los síntomas.

El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida por separado indica un empeoramiento de la enfermedad de base y justificaría una reevaluación del tratamiento del asma.

Niños (mayores de 6 años): Está disponible una dosis menor (80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación) para niños de 6 a 11 años de edad.

Niños menores de 6 años: GIBITER Easyhaler no está recomendado en niños menores de 6 años de edad ya que no se dispone de información suficiente.

B. Terapia de mantenimiento y de alivio

Los pacientes toman una dosis diaria de mantenimiento de GIBITER Easyhaler, y además GIBITER Easyhaler a demanda en respuesta a los síntomas. Es necesario advertir a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador GIBITER Easyhaler para su uso como rescate.

Para los pacientes que usen GIBITER Easyhaler para el alivio de los síntomas, el médico y el paciente deberán comentar el uso preventivo de GIBITER Easyhaler para la broncoconstricción inducida por alérgenos o por el ejercicio; el uso recomendado debe tener en cuenta la frecuencia con la que se necesita. En caso de una necesidad frecuente de broncodilatación sin la necesidad correspondiente de aumento de dosis de corticoides inhalados, se deberá usar un tratamiento alternativo.

Debe contemplarse especialmente la terapia de mantenimiento y de alivio en aquellos pacientes con:

- control inadecuado del asma y que necesiten frecuentemente un medicamento inhalador de alivio.
- exacerbaciones del asma en el pasado que hayan requerido intervención médica

Es preciso vigilar estrechamente las reacciones adversas relacionadas con la dosis en los pacientes que realicen un gran número de inhalaciones de GIBITER Easyhaler a demanda.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones diarias, administradas en una inhalación por la mañana y otra por la noche o en 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones dos veces al día. Los pacientes deben realizar 1 inhalación adicional a demanda en respuesta a los síntomas. Si los síntomas persisten después de unos minutos, deberán realizar una inhalación adicional. En una misma ocasión no deben realizarse más de 6 inhalaciones.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones, sin embargo, se puede utilizar una dosis total diaria de hasta 12 inhalaciones durante un período limitado. A los pacientes que realicen más de 8 inhalaciones al día se les debe insistir en que acudan al médico. Es preciso reevaluarles y replantear su terapia de mantenimiento.

Niños menores de 12 años: la terapia de mantenimiento y alivio no está recomendada en niños.

Para dosis que no puedan conseguirse con GIBITER Easyhaler, están disponibles otras concentraciones de medicamentos de budesonida/formoterol.

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos: 2 inhalaciones, dos veces al día.

Información general

Poblaciones especiales

No existen requisitos especiales de dosificación en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de GIBITER Easyhaler en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar que la exposición de ambos sea mayor en los pacientes con cirrosis hepática grave.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Instrucciones para el uso correcto de GIBITER Easyhaler:

El inhalador se activa por la inspiración del paciente, es decir, que cuando el paciente inspira a través de la boquilla, el fármaco es transportado con el aire inspirado por las vías respiratorias.

Nota: Es importante instruir al paciente para que:

- Lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada inhalador de GIBITER Easyhaler
- Agite y accione el inhalador antes de cada inhalación
- Inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que en los pulmones se alcance una dosis óptima liberada
- Nunca espire a través de la boquilla ya que esto produciría una reducción de la dosis liberada. En caso de que esto ocurriera, se debe instruir al paciente para que pulse la boquilla sobre una mesa o la palma de la mano para vaciar el pulverizador y a continuación repetir el proceso de administración
- No accionar el dispositivo más de una vez seguida sin haber inhalado el polvo. En caso de que esto ocurriera, se debe instruir al paciente para que pulse la boquilla sobre una mesa o la palma de la mano para vaciar el pulverizador y a continuación repetir el proceso de administración
- Volver a colocar siempre la cápsula de cierre del polvo (y, mientras se use, cerrar la tapa protectora) tras su uso para evitar una activación accidental del dispositivo (que podría resultar en una sobredosis o dosificación insuficiente en el siguiente uso)

- Se enjuague la boca con agua tras haber inhalado la dosis de mantenimiento para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea. Si se produce candidiasis orofaríngea, el paciente también debe enjuagarse la boca con agua tras haber inhalado la dosis a demanda
- Limpiar la boquilla con un paño seco regularmente. No se debe usar nunca agua para limpiarla porque el polvo es susceptible de humedecerse
- Reemplazar GIBITER Easyhaler cuando el contador alcance el cero, incluso si todavía se puede observar polvo en el inhalador

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (lactosa, que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. No se debe considerar la retirada completa de los corticoides inhalados, a menos que sea necesario hacerlo temporalmente para confirmar el diagnóstico de asma.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de GIBITER Easyhaler (ver sección 4.2). Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o la EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección.

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas, ya sea GIBITER Easyhaler (para los pacientes que utilizan GIBITER Easyhaler como terapia de mantenimiento y de alivio) o un broncodilatador de acción rápida (para todos los pacientes que usan GIBITER Easyhaler solo como terapia de mantenimiento).

Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de GIBITER Easyhaler que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos.

Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de GIBITER Easyhaler. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de GIBITER Easyhaler (ver sección 4.2).

El tratamiento con GIBITER Easyhaler no deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con GIBITER Easyhaler, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento de GIBITER Easyhaler.

No existen datos disponibles de estudios clínicos con budesonida/formoterol en pacientes con EPOC con un FEV₁ pre-broncodilatador > 50% del normal y con un FEV₁ post-broncodilatador < 70% del normal (ver sección 5.1).

Como sucede con otros tratamientos inhalados, después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y dificultad para respirar. Si el paciente sufre un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con GIBITER Easyhaler y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuera necesario. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente (ver sección 4.8).

Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, características Cushingoides, inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento como hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (ver sección 4.8).

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Se deben tener en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, particularmente en pacientes tratados con dosis elevadas durante períodos prolongados que presenten factores de riesgo de osteoporosis coexistentes. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (cantidad dosificada) de budesonida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de GIBITER Easyhaler a dosis más altas.

Si se piensa que un paciente presenta una insuficiencia suprarrenal consecuencia de la administración previa de corticoides sistémicos, se debe tener cuidado cuando se le cambie a una pauta con GIBITER Easyhaler.

Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesonida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. Después de la interrupción de la terapia con esteroides orales, la recuperación puede requerir una cantidad considerable de tiempo, por lo tanto, los pacientes que han estado recibiendo tratamiento con esteroides orales que cambian a tratamiento con budesonida inhalada pueden permanecer en riesgo de presentar una disminución de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. En tales circunstancias el funcionamiento del eje HPA debe ser controlado regularmente.

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides inhalados, sobre todo dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a una insuficiencia adrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, la administración adicional de corticoides sistémicos se debe considerar durante períodos de estrés, tales como infecciones graves o intervenciones quirúrgicas programadas. Una reducción rápida de la dosis de esteroides puede inducir una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y signos que podrían observarse en una crisis suprarrenal aguda podrían ser un poco imprecisos, aunque pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

El tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o con budesonida inhalada no debe ser interrumpido bruscamente.

Durante el paso de un tratamiento oral a un tratamiento con GIBITER Easyhaler, generalmente se produce una disminución de los efectos sistémicos de los esteroides, que puede provocar la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, tales como rinitis, eczema y dolor en los músculos y articulaciones. Se debe iniciar un tratamiento específico para estas situaciones. Raramente puede sospecharse un efecto glucocorticoideo general insuficiente si aparecen síntomas tales como cansancio, cefaleas, náuseas y vómitos. En estos casos, en ocasiones es necesario un incremento temporal de la dosis de glucocorticoides orales.

Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por *Candida* (ver sección 4.8). Si

aparece candidiasis orofaríngea, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A (ver sección 4.5). Si esto no fuera posible, debe pasar el mayor tiempo posible entre la administración de medicamentos que interactúan entre sí. No se recomienda la terapia de mantenimiento y de alivio en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A.

GIBITER Easyhaler debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocaliemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QTc prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo.

En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias debe evaluarse de nuevo la necesidad y la dosis de los corticoides inhalados.

El tratamiento con dosis altas de agonistas β_2 -adrenérgicos puede producir hipocaliemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2 -adrenérgicos con otros medicamentos que pueden inducir hipocaliemia o potencian el efecto hipocalémico, por ejemplo derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalémico del agonista β_2 -adrenérgico. Se debe tener especial precaución en asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, en ataque grave agudo de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado, y en otras afecciones en las que aumente la probabilidad de aparición de hipocaliemia. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_2 -adrenérgicos, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC tratados con corticoides inhalados. Hay cierta evidencia de la relación entre el riesgo de neumonía y el aumento de la dosis de esteroides pero los estudios no son concluyentes.

No hay evidencia concluyente para las diferencias dentro de una clase de corticosteroides inhalados en la magnitud del riesgo de neumonía.

El médico debe supervisar el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de este tipo de infecciones se solapan con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC.

Los factores de riesgo de la neumonía en pacientes con EPOC incluyen ser fumador, edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Advertencias sobre excipientes

GIBITER Easyhaler contiene aproximadamente 4 mg de lactosa por inhalación. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Población pediátrica

Se recomienda llevar a cabo un seguimiento regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una ralentización del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado a la dosis mínima en la que se mantiene el control eficaz del asma, si es posible. Deben sopesarse los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse derivar al paciente a un pediatra especialista en aparato respiratorio.

Los escasos datos obtenidos en los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesonida inhalada finalmente alcanzan la estatura adulta prevista. Sin embargo, se ha observado una pequeña reducción inicial, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Es probable que los inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, cobicistat y los inhibidores de la proteasa del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de la budesonida, por lo que se debe evitar su uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y la budesonida debe ser lo más largo posible (ver sección 4.4). No se recomienda la terapia de mantenimiento y de alivio en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A.

La administración una vez al día de 200 mg de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos de budesonida administrada concomitantemente por vía oral (dosis única de 3 mg) un promedio de 6 veces. Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesonida el promedio del aumento fue solamente de 3 veces, lo que demuestra que la separación de los tiempos de administración puede reducir el incremento de los niveles plasmáticos de budesonida. Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de budesonida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesonida inhalada (dosis única de 1000 µg), se puede producir un marcado aumento de los niveles plasmáticos (una media de 4 veces).

El uso concomitante con medicamentos que contengan cobicistat puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos secundarios sistémicos. Debe evitarse la combinación a menos que el beneficio supere el aumento de riesgo de efectos sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso se debe realizar un seguimiento de los pacientes para detectar efectos sistémicos de los corticosteroides.

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, GIBITER Easyhaler no debe administrarse junto a bloqueantes beta-adrenérgicos (incluyendo colirios), salvo que su uso esté justificado.

La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina) y antidepresivos tricíclicos pueden prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos β_2 -simpaticomiméticos.

La administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazona, pueden provocar reacciones de hipertensión.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que sean anestesiados con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos o anticolinérgicos puede tener un efecto broncodilatador potencialmente aditivo.

La hipocaliemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

La hipocaliemia puede ser consecuencia de la terapia con agonistas beta₂ y puede potenciarse por el tratamiento concomitante con derivados xantínicos, corticosteroides y diuréticos (ver sección 4.4).

No se ha observado que la budesonida y el formoterol interaccionen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de GIBITER Easyhaler o del tratamiento simultáneo de formoterol y budesonida durante el embarazo. Los datos obtenidos en un estudio del desarrollo embriofetal en ratas, no han mostrado evidencias de efectos adicionales debidos a la combinación.

No se dispone de datos suficientes del empleo del formoterol en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, el formoterol produjo reacciones adversas a niveles de exposición sistémica al fármaco muy altos (ver sección 5.3).

No se ha encontrado teratogenia asociada a la budesonida inhalada en los datos procedentes de aproximadamente 2000 embarazos expuestos. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones (ver sección 5.3), pero no es probable que esto sea relevante para humanos tratados con las dosis recomendadas.

Los estudios en animales han demostrado que el exceso de glucocorticoides durante el periodo prenatal se relaciona con un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en el adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor glucocorticoideo, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, incluso con dosis por debajo de la teratogénica.

Solo se debería utilizar GIBITER Easyhaler durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de budesonida necesaria para mantener controlado el asma.

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se esperan efectos en niños lactantes a dosis terapéuticas. No se sabe si el formoterol se excreta en la leche materna, aunque se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche de las ratas lactantes. GIBITER Easyhaler solo se debería administrar a mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el niño.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los posibles efectos de la budesonida en la fertilidad. En estudios sobre la reproducción en animales se ha observado cierta reducción de la fertilidad en ratas macho expuestas a dosis sistémicas elevadas de formoterol (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GIBITER Easyhaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Puesto que GIBITER Easyhaler contiene budesonida y formoterol, puede producir el mismo perfil de reacciones adversas que estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas β_2 -adrenérgicos, como temblor y palpitaciones. Éstas tienden a ser leves y por lo general desaparecen a los pocos días de tratamiento.

Las reacciones adversas que se han asociado a budesonida y formoterol se indican a continuación, clasificadas por sistemas orgánicos y frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Candidiasis orofaríngea, neumonía (en pacientes con EPOC)
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, como exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica
Trastornos Endocrinos	Muy raras	Síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocaliemia
	Muy raras	Hiper glucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad, alteraciones del sueño
	Muy raras	Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, temblor
	Poco frecuentes	Mareo
	Muy raras	Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa (ver también sección 4.4)
	Muy raras	Cataratas y glaucoma
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Arritmias cardíacas, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
	Muy raras	Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos, disfonía incluida ronquera
	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares

Las infecciones orofaríngeas por Candida son debidas a la deposición del medicamento. Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de cada dosis de mantenimiento con el fin de

minimizar el riesgo de infección. Las infecciones orofaríngeas por *Candida*, generalmente responden a un tratamiento antifúngico de uso tópico sin necesidad de suspender el tratamiento con corticoide inhalado. Si aparece candidiasis orofaríngea, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda.

En muy raras ocasiones, al igual que con otras terapias de inhalación, se puede producir broncoespasmo paradójico, afectando a menos de 1 de cada 10.000 personas, produciéndose un aumento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar después de la administración. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Además, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con GIBITER Easyhaler, el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuera necesario (ver sección 4.4).

Los corticoides inhalados pueden producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, características Cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También puede producirse un aumento en la susceptibilidad a las infecciones y un deterioro de la capacidad para adaptarse al estrés. Probablemente todos estos efectos dependen de la dosis, el tiempo de utilización, el uso concomitante o previo de otros esteroides y la sensibilidad individual.

El tratamiento con agonistas β_2 -adrenérgicos puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Población pediátrica

Se recomienda llevar a cabo de forma regular un control de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas β_2 -adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas registrados en casos aislados son taquicardia, hiperglucemia, hipocaliemia, prolongación del intervalo QTc, arritmias, náuseas y vómitos. En esta situación podría estar indicado tratamiento de soporte y sintomático. No obstante, la administración de dosis de 90 microgramos durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad.

No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, incluso con dosis muy elevadas, produzca problemas de carácter clínico. Cuando se utiliza crónicamente a dosis muy altas, pueden aparecer efectos propios de la administración sistémica de corticoides, como hipercorticismismo y supresión adrenal.

Si el tratamiento con GIBITER Easyhaler ha de ser interrumpido debido a una sobredosis de formoterol, debe considerarse instaurar un tratamiento apropiado con corticoides inhalados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias: adrenérgicos en combinación con otros fármacos, excl. anticolinérgicos.

Código ATC: R03AK07

Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos

GIBITER Easyhaler contiene formoterol y budesonida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. Las propiedades específicas de la budesonida y del formoterol permiten utilizar la combinación tanto para la terapia de mantenimiento como para la terapia de mantenimiento y de alivio.

Budesonida

La budesonida es un glucocorticoide que tras la inhalación presenta una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias dependiente de la dosis, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones del asma. La budesonida inhalada presenta menos efectos adversos graves que los corticoides sistémicos. No se conoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides.

Formoterol

El formoterol es un agonista selectivo β_2 -adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1-3 minutos tras la inhalación, manteniéndose hasta al menos 12 horas después de una dosis única.

Eficacia clínica y seguridad

Asma

Eficacia clínica de la terapia de mantenimiento con budesonida/formoterol

Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a budesonida mejoran los síntomas y la función pulmonar y se reducen las exacerbaciones del asma. El efecto de budesonida/formoterol sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesonida y formoterol y mayor que el de la budesonida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista β_2 -adrenérgico de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo.

Se han llevado a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas de duración, en que se administró una dosis de mantenimiento de budesonida/formoterol (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista β_2 -adrenérgico de acción corta a demanda a 265 niños de 6-11 años de edad. En ambos estudios, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños con una buena tolerancia del tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesonida sola.

Eficacia clínica de la terapia de mantenimiento y de alivio con budesonida/formoterol

En 5 estudios clínicos doble ciego se trató a un total de 12.076 pacientes con asma (4.447 asignados aleatoriamente a una terapia de mantenimiento y alivio con budesonida/formoterol) durante 6 ó 12 meses. Los pacientes tenían que ser sintomáticos a pesar del uso de glucocorticosteroides inhalados.

La terapia de mantenimiento y alivio con budesonida/formoterol logró reducciones estadísticamente significativas y clínicamente útiles en las exacerbaciones graves en todas las comparaciones efectuadas en los 5 estudios. Esto incluyó una comparación con budesonida/formoterol a una dosis de mantenimiento mayor con terbutalina como fármaco de alivio (estudio 735) y budesonida/formoterol a la misma dosis de mantenimiento con formoterol o terbutalina como tratamiento de alivio (estudio 734) (véase la tabla 2). En el estudio 735, el funcionamiento pulmonar, el control de los síntomas y el uso del fármaco de alivio fueron similares en todos los grupos de tratamiento. En el estudio 734, se redujeron los síntomas y el uso del fármaco de alivio, y el funcionamiento pulmonar mejoró en comparación con ambos tratamientos de referencia. En los 5 estudios combinados, los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento y alivio con budesonida/formoterol no utilizaron, por término medio, ninguna inhalación de alivio en un 57% de los días de tratamiento. No hubo signos de desarrollo de tolerancias con el tiempo.

Tabla 2: Visión global de las exacerbaciones graves producidas en los estudios clínicos

N.º de estudio Duración	Grupos de tratamiento	N	Exacerbaciones graves ^a	
			Episodios	Episodios/

				años-paciente
Estudio 735 6 meses	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2/día + a demanda	1.103	125	0,23^b
	Budesonida/formoterol fumarato dihidrato 320/9 µg 2/día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasona 2 x 25/125 µg 2/día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.119	208	0,38
Estudio 734 12 meses	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2/día + a demanda	1.107	194	0,19^b
	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2/día + formoterol 4,5 mg a demanda	1.137	296	0,29
	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2/día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.138	377	0,37

^a Hospitalización/tratamiento en urgencias o tratamiento con corticosteroides orales

^b La reducción del índice de exacerbaciones es estadísticamente significativa (valor de $P < 0,01$) en ambas comparaciones

En 6 ensayos a doble ciego, incluyendo los 5 ensayos citados anteriormente y un ensayo adicional utilizando una dosis de mantenimiento superior a 160/4,5 microgramos, 2 inhalaciones, dos veces al día, se ha demostrado que la eficacia y seguridad es comparable entre adolescentes y adultos. Estas valoraciones se basaron en un total de 14.385 pacientes con asma de los cuales 1.847 eran adolescentes. El número de pacientes adolescentes tomando más de 8 inhalaciones de mantenimiento con budesonida/formoterol al menos un día era limitado, y esta práctica fue poco frecuente.

En otros 2 estudios con pacientes que solicitaron atención médica por síntomas agudos de asma, la budesonida/formoterol proporcionó un alivio rápido y eficaz de la broncoconstricción similar al de salbutamol y formoterol.

EPOC

En dos estudios de doce meses en pacientes con EPOC de moderada a grave, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones (definido como cursos de esteroides orales y/o cursos de antibióticos y/o hospitalizaciones). El criterio de inclusión para ambos estudios fue un valor del FEV₁ pre-broncodilatador inferior al 50% del normal. En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del FEV₁ post-broncodilatador era del 42% del normal. El número promedio de exacerbaciones por año (tal como se ha definido anteriormente) mostró una reducción significativa con budesonida/formoterol en comparación con el tratamiento con formoterol solo o placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo placebo/formoterol). El número medio de días con tratamiento corticoide oral por paciente durante los 12 meses, se redujo ligeramente en el grupo tratado con budesonida/formoterol (7-8 días/paciente/año comparado con 11-12 y 9-12 días en los grupos placebo y formoterol respectivamente). En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como FEV₁, el tratamiento con budesonida/formoterol no fue superior al tratamiento con formoterol solo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La combinación a dosis fija de budesonida y formoterol de GIBITER Easyhaler y Symbicort Turbuhaler han demostrado bioequivalencia con respecto a la exposición sistémica y a la exposición vía pulmonar. La combinación a dosis fija de budesonida y formoterol de Symbicort Turbuhaler, y los correspondientes productos por separado han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de

budesonida y formoterol, respectivamente. A pesar de ello, se observó un pequeño aumento de la supresión de cortisol tras la administración de la combinación a dosis fija en comparación con los productos por separado, aunque se considera que la diferencia no afecta a la seguridad clínica del producto.

No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas entre la budesonida y el formoterol.

Los parámetros farmacocinéticos de la budesonida y el formoterol por separado y los de la combinación a dosis fija, son comparables. Para la budesonida, el AUC fue ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su C_{max} más alta tras la administración de la dosis fija. Para el formoterol, la C_{max} fue similar después de la administración de la combinación fija. La budesonida inhalada se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador de polvo, entre el 32% y el 44% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49% de la dosis liberada. Cuando se administra una misma dosis, la deposición pulmonar en niños de 6 a 16 años permanece dentro del mismo rango que en adultos. Aunque no se han determinado las concentraciones plasmáticas resultantes.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente, y la C_{max} se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador de polvo entre el 28% y el 49% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61% de la dosis liberada.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 50% para el formoterol y del 90% para la budesonida. El volumen de distribución es de 4 l/kg para el formoterol y 3 l/kg para la budesonida.

Metabolismo o Biotransformación

El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se presentan principalmente como conjugados inactivos). La budesonida sufre una extensa biotransformación de primer paso en el hígado (aproximadamente el 90%), obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6-beta-hidroxi-budesonida y 16-alfa-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por budesonida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesonida.

Eliminación

La mayor parte de una dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático y se elimina vía renal. Tras la inhalación de formoterol, del 8% al 13% de la dosis liberada se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/minuto) y una vida media de 17 horas.

La budesonida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por el enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesonida no modificada en la orina. La budesonida posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/minuto) y una vida media tras la administración intravenosa de 4 horas.

Se desconoce la farmacocinética de la budesonida o del formoterol en niños y en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles plasmáticos de budesonida y formoterol pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática.

Linealidad/ No linealidad

La exposición sistémica de budesonida y formoterol se correlaciona de forma lineal con la dosis administrada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad que se observó en animales tras la administración de budesonida y formoterol en combinación o por separado constituye una exacerbación de su actividad farmacológica.

En estudios de reproducción en animales, los corticoides como la budesonida, inducen malformaciones, como paladar hendido o malformaciones esqueléticas, aunque estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre a las dosis habitualmente recomendadas. Los estudios con formoterol han demostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho tras la administración sistémica de altas dosis de formoterol, así como pérdidas de implantación del óvulo, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (que contiene proteínas de la leche).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Invasado para la comercialización: 2 años.

Tras la primera apertura de la bolsa laminada: 4 meses. No conservar a temperatura superior a 25°C y proteger de la humedad.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para su conservación una vez abierto este medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El inhalador de polvo multidosis consiste en siete piezas de plástico y un muelle de acero inoxidable. Los distintos materiales de plástico son: polibutileno tereftalato, polietileno de baja densidad, policarbonato, estireno butadieno, polipropileno. El inhalador está sellado en una bolsa laminada y acondicionado con o sin envoltura protectora (polipropileno y elastómero termoplástico) en una caja de cartón.

Presentaciones:

GIBITER Easyhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación, polvo para inhalación:

60 dosis

60 dosis + envoltura protectora

120 dosis

120 dosis + envoltura protectora

180 dosis (3 x 60 dosis)

360 dosis (3 x 120 dosis)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG, S.A.
1, Avenue de la Gare L-1611
Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78813

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/mayo/2014

Fecha de la última renovación: 25/octubre/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020