RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gibiter, 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene: budesonide 80 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 4,5 microgrammi/inalazione.
Con il dispositivo Easyhaler la dose inalata (ex-attuatore) contiene una quantità di principio attivo simile alla dose inalata (ex-serbatoio).
Eccipienti con effetti noti: Lattosio monoidrato 4000 microgrammi per dose inalata.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in un dispositivo erogatore (Easyhaler).
Polvere da bianco a giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gibiter 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione è indicato in adulti, adolescenti, bambini dai 6 anni.
Gibiter 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione è indicato per il regolare trattamento dell'asma quando è appropriato l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e un agonista dei recettori β_2-adrenergici a lunga durata d'azione). Nei seguenti casi:
- pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con agonisti dei recettori β_2-adrenergici a breve durata d'azione, usati "al bisogno".

o

- pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria, sia con agonisti dei recettori β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione.

Nota: Gibiter 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione non è adatto al trattamento dei pazienti con asma grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asma
Gibiter non è destinato alla gestione della fase iniziale dell'asma. Il dosaggio dei componenti di Gibiter è individuale e deve essere adattato alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione, ma anche quando il dosaggio di mantenimento viene adattato. Se un paziente necessita di dosi diverse da quelle disponibili in associazione nell'inalatore, si devono prescrivere dosi appropriate di agonisti dei recettori β_2-adrenergici e/o di corticosteroidi da utilizzare con inalatori separati.

La dose deve essere titolata al livello più basso al quale viene mantenuto il controllo effettivo dei sintomi. I pazienti devono essere regolarmente rivalutati dal medico in modo che la dose di Gibiter rimanga ottimale. Quando il controllo a lungo termine dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio raccomandato più basso, il passo successivo può prevedere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.

Per Gibiter ci sono due modalità di trattamento:

A. Terapia di mantenimento: Gibiter è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore ad azione rapida da utilizzarsi al bisogno.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno: Gibiter è assunto sia quale trattamento di mantenimento regolare, sia al bisogno in risposta ai sintomi.

A. Terapia di mantenimento

Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione il loro broncodilatatore a rapida azione per l'uso in caso di necessità.

Dosi raccomandate:

Adulti (18 anni e oltre): 1-2 inalazioni due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 4 inalazioni 2 volte al giorno.

Adolescenti (12-17 anni): 1-2 inalazioni due volte al giorno.

Bambini (6 anni e oltre): 2 inalazioni due volte al giorno.

Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, la titolazione del dosaggio alla dose efficace più bassa potrebbe includere la somministrazione di Gibiter una volta al giorno nel caso in cui, a giudizio del medico, sia richiesto l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione in combinazione con un corticosteroide per via inalatoria,per mantenere il controllo.

Un ricorso crescente ad altri broncodilatatori ad azione rapida indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.

Bambini sotto i 6 anni: poiché sono disponibili solo dati limitati, Gibiter va evitato nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno

I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di Gibiter e inoltre assumono Gibiter al bisogno, in risposta ai sintomi. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre Gibiter disponibile in caso di necessità.

La terapia di mantenimento e al bisogno deve essere considerata specialmente per i pazienti con:

• inadeguato controllo dell'asma e in presenza di un uso frequente di farmaco al bisogno;

• esacerbazioni dell'asma che hanno richiesto, in passato, un intervento medico.

Nei pazienti che assumono frequentemente un alto numero di inalazioni di Gibiter al bisogno, Gibiterè necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi correlati alla dose.

Dosaggi raccomandati:

Adulti e adolescenti (12 anni e oltre): La dose di mantenimento raccomandata è di 2 inalazioni al giorno, assunte sia come un'inalazione al mattino ed una alla sera o come 2 inalazioni al mattino o alla sera. I pazienti devono assumere 1 ulteriore inalazione al bisogno in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, deve essere assunta un'ulteriore inalazione. Non devono essere assunte più di 6 inalazioni in ogni singola occasione.

Normalmente non è necessaria una dose giornaliera totale superiore a 8 inalazioni; tuttavia, dosi giornaliere totali fino a 12 inalazioni, possono essere assunte per un periodo limitato. Ai pazienti che

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

assumono più di 8 inalazioni al giorno deve essere fortemente raccomandato di richiedere un parere medico. Essi devono essere rivalutati e la loro terapia di mantenimento deve essere riconsiderata.

Bambini al di sotto di 12 anni: la terapia di mantenimento e al bisogno va evitata nei bambini.

Informazioni generali

Gruppi speciali di pazienti:

Non ci sono requisiti particolari riguardanti il dosaggio nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Gibiter nei pazienti con danno renale o compromissione epatica. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente attraverso il metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio

Istruzioni per il corretto uso di Gibiter:

L'inalatore è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando il paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree con l'aria inspirata.

Nota: è importante istruire il paziente a:

• Leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione di Gibiter.

• Agitare e azionare l'inalatore prima di ogni inalazione.

• Inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che una dose inalata ottimale giunga ai polmoni.

• Non espirare mai attraverso il boccaglio poiché questo porterà a una riduzione della dose inalata. Nel caso ciò avvenisse, il paziente va istruito a battere leggermente il boccaglio su un tavolo o sul palmo di una mano per svuotarlo dalla polvere e poi ripetere la procedura di dosaggio.

• Non azionare mai il dispositivo più di una volta senza l'inalazione della polvere. Nel caso questo avvenga, il paziente deve essere istruito a battere leggermente il boccaglio su un tavolo o sul palmo di una mano per svuotarlo dalla polvere e poi ripetere la procedura di dosaggio.

• Riposizionare sempre il copriboccaglio (e, se in uso, chiudere il contenitore protettivo) dopo l'uso, per evitare l'azionamento accidentale del dispositivo (che potrebbe comportare un sovradosaggio o sottodosaggio al paziente, quando verrà successivamente utilizzato).

• Sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato la dose di mantenimento al fine di minimizzare il rischio di candidiasi a livello orofaringeo. Se si verifica candidiasi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni effettuate al bisogno.

• Pulire il boccaglio con un panno asciutto a intervalli regolari. L'acqua non deve mai essere utilizzata per la pulizia perché la polvere è sensibile all'umidità.

• Sostituire Gibiter quando il contatore raggiunge lo zero, anche se la polvere può ancora essere osservata all'interno dell'inalatore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (lattosio, che contiene piccole quantità di proteine del latte).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una diminuzione graduale del dosaggio quando si interrompe il trattamento, che però non deve essere interrotto bruscamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se superano le più alte dosi raccomandate di Gibiter, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, per esempio, con un ciclo di corticosteroidi per via orale o se è presente un'infezione di intraprendere un trattamento antibiotico.

Ai pazienti si deve consigliare di avere a disposizione in ogni momento il proprio inalatore al bisogno, sia Gibiter (per i pazienti asmatici che assumono Gibiter quale terapia di mantenimento e al bisogno) o un separato broncodilatatore ad azione rapida (per tutti i pazienti che assumono Gibiter solo come terapia di mantenimento).

Si deve ricordare ai pazienti di assumere la propria dose di mantenimento di Gibiter, come prescritto, anche in assenza di sintomi. L'uso profilattico di Gibiter, per esempio, prima di un esercizio fisico, non è stato studiato. Le inalazioni al bisogno di Gibiter devono essere assunte in risposta ai sintomi dell'asma ma non sono da intendersi per un uso profilattico regolare, per esempio, prima di un esercizio fisico. Per tale uso deve essere considerato un altro broncodilatatore ad azione rapida.

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, può essere presa in considerazione la riduzione graduale della dose di Gibiter. Il monitoraggio regolare dei pazienti è importante quando il trattamento inizia a prevedere riduzioni di dosaggio. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di Gibiter (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti non devono iniziare la terapia con Gibiter durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma.

Durante il trattamento con Gibiter possono presentarsi gravi eventi avversi collegati all'asma e riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere richiesto di continuare il trattamento ma anche di chiedere il consiglio del medico qualora i sintomi dell'asma rimangano incontrollati o peggiorino dopo l'inizio della terapia con Gibiter.

Come con altre terapie inalatorie, si può verificare broncospasmo paradosso, con un incremento immediato, dopo l'assunzione, del respiro corto e sibilante. Se il paziente accusa un broncospasmo paradosso, la somministrazione di Gibiter deve essere interrotta immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, istituita una terapia alternativa. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di broncodilatatori ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente (vedere Paragrafo 4.8).

Effetti sistemici si possono manifestare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto ad alte dosi e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di tali effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria, che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente, una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Devono essere considerati gli effetti potenziali sulla densità ossea, particolarmente nei pazienti trattati con alte dosi per periodi prolungati che hanno dei fattori di rischio coesistenti per l'osteoporosi. In bambini, studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria, a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata), non

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

hanno evidenziato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Gibiter a dosi più elevate.

Se sussistono ragioni per supporre un danno alla funzionalità surrenale causata da una precedente terapia con steroidi per via sistemica, si deve porre attenzione ai pazienti quando vengono fatti passare ad una terapia con Gibiter.

I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo l'uso di steroidi per via orale, ma nei pazienti che già provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di danno surrenale per un lungo periodo di tempo.

Dopo la fine della terapia con corticosteroidi per via orale, la guarigione può richiedere una considerevole quantità di tempo e, quindi, i pazienti dipendenti da steroidi somministrati per via orale che passano alla terapia con budesonide per via inalatoria possono essere a rischio di danno della funzione surrenale per una considerevole quantità di tempo. In tali circostanze, deve essere regolarmente monitorata la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisario (HSA).

Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi somministrati per via inalatoria, specificamente più alte rispetto a quelle raccomandate, può anche comportare una soppressione surrenale, clinicamente significativa. Quindi, durante periodi di stress, come in caso di infezioni severe o chirurgia d'elezione, deve essere considerata la copertura addizionale con corticosteroidi sistemici. La rapida riduzione della dose di steroidi può provocare crisi surrenali acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenali acute possono essere piuttosto generici, ma possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione e ipoglicemia.

Il trattamento con steroidi sistemici addizionali o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto bruscamente.

Durante il passaggio dalla terapia orale a Gibiter, si può verificare un'attività sistemica degli steroidi generalmente più bassa, che può manifestarsi con la comparsa di sintomi allergici o artritici, quali riniti, eczema o dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. Deve essere sospettato una generale insufficienza dell'effetto glucorticosteroideo se, in rari casi, dovessero manifestarsi sintomi quali stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi, a volte risulta necessario un temporaneo aumento della dose di glucocorticosteroidi per via orale.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione orofaringea da candida, (vedere paragrafo 4.8), si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento. Se si verifica candidiasi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

Deve essere evitato il trattamento contemporaneo con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori dell'enzima CYP3A (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A, va evitata la terapia di mantenimento e al bisogno.

Gibiter deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, grave ipertensione, aneurisma o altre gravi malattie cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o grave insufficienza cardiaca.

Deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc.

Nei pazienti affetti da tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree, devono essere rivalutate la necessità e la dose di corticosteroidi inalatori.

Una ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da elevati dosaggi di agonisti dei recettori β_2-adrenergici. L'effetto di un trattamento contemporaneo con agonisti dei recettori β_2-adrenergici e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad es., derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

ipopotassiemico degli agonisti dei recettori β_2-adrenergici. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori di emergenza, nell'asma acuta grave, poiché il rischio associato può essere aumentato dall'ipossia e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di ipopotassiemia è aumentata. In tali circostanze si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico.

Come per tutti gli agonisti dei recettori β_2- adrenergici, nei pazienti diabetici, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia.

Gibiter contiene circa 4 mg di lattosio per inalazione. Questa quantità non causa normalmente problemi nei soggetti con intolleranza al lattosio. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto e puntare, se possibile, ad una riduzione della dose del corticosteroide inalatorio, fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea, rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Inoltre, si deve considerare l'opportunità di una visita da parte di uno specialista in pneumologia pediatrica.

Dati limitati, ottenuti da studi a lungo termine, suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria, raggiunge un'adeguata statura da adulto. Tuttavia, è stata osservata una piccola, ma transitoria, riduzione iniziale, nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

I potenti inibitori dell'enzima CYP3A (per es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, cobicistat e inibitori delle proteasi dell'HIV), è probabile possano incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e, quindi, l'uso contemporaneo deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide, dovrà essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP 3A, la terapia di mantenimento e al bisogno, vanno evitate.

La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide somministrato contemporaneamente per via orale (dose singola 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è aumentata in media di sole tre volte, evidenziando che l'aumento dell'intervallo dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati relativi a tale interazione e riguardante alte dosi di budesonide per via inalatoria, indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene somministrato contemporaneamente a budesonide per via inalatoria (dose singola di 1000 microgrammi).

Si ritiene che il trattamento concomitante con i medicinali contenenti cobicistat possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Interazioni farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

I bloccanti β-adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto di formoterolo. Pertanto, Gibiter non deve essere somministrato contemporaneamente ai bloccanti β-adrenergici (inclusi i colliri), a meno che ciò non sia indispensabile.

Il trattamento contemporaneo con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina), e antidepressivi triciclici, può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool, possono ridurre la tolleranza cardiaca nei confronti dei β_2-simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi, compresi i farmaci con proprietà similari quali, furazolidone e procarbazina, può scatenare crisi ipertensive.

Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

L'uso contemporaneo di altri farmaci β-adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatorio additivo.

L'ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie, nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

L'ipopotassiemia può insorgere a seguito di una terapia con beta$_2$-agonisti e può essere potenziata dal trattamento concomitante con derivati xantinici, corticosteroidi e diuretici (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state osservate interazioni di budesonide e di formoterolo con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi alla somministrazione di Gibiter o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. Nel ratto, i dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale, non hanno evidenziato un qualunque effetto addizionale causato dall'associazione.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione animale, il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedere paragrafo 5.3).

I dati su circa 2.000 gravidanze di pazienti, esposte all'uso di budesonide per via inalatoria, indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi sugli animali, i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra probabile per l'uomo quando si assumono le dosi raccomandate.

Studi sugli animali, ad esposizioni inferiori all'intervallo di dosi teratogeniche, hanno anche evidenziato un coinvolgimento dell'eccesso di glucocorticoidi in età prenatale nell'aumento del rischio di una ritardata crescita intrauterina, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti della densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e della funzionalità dei neurotrasmettitori.

Durante la gravidanza, Gibiter deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. Budesonide deve essere somministrato alla dose più bassa terapeuticamente efficace, necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma.

Allattamento

Budesonide viene escreto nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo passi nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state rilevate nel latte materno. La somministrazione di Gibiter a donne che allattano

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità

Non esistono dati disponibili sul potenziale effetto di budesonide sulla fertilità. Studi sulla riproduzione animale con formoterolo hanno mostrato una fertilità piuttosto ridotta nei ratti maschi sottoposti ad un'alta esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

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

Gibiter non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Gibiter contiene sia budesonide che formoterolo, si può manifestare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente alle singole sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla contemporanea somministrazione dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con agonisti dei recettori β_2-adrenergici, quali tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di lieve entità e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate secondo la classificazione per sistemi, organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100,< 1/10), non comune (≥1/1000,< 1/100), raro (≥1/10000, < 1/1000) e molto raro (< 1/10000).

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione da candida nell'orofaringe
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali ad es., esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenale, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipopotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressione, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno
	Molto raro	Depressione, modificazioni del comportamento (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Patologie del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
	Molto raro	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache quali, ad es., fibrillazione atriale tachicardia sopraventricolari, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto rare	Variazione della pressione sanguigna
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, disfonia inclusa raucedine
	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Contusioni
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito del farmaco. Avvisare il paziente di sciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose al fine di minimizzare il rischio. Le infezioni da candida nel tratto orofaringeo di solito rispondono a trattamenti con anti-micotici topici senza la necessità di interrompere il corticosteroide per via inalatoria. Se si verifica candidiasi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

Come con altre terapie inalatorie, potrebbe manifestarsi, sebbene molto raramente, il broncospasmo paradosso, manifestandosi in meno di 1 persona su 10.000, con comparsa di respiro sibilante e corto, subito dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di un broncodilatatore a rapida azione e deve essere trattato immediatamente. Gibiter deve essere immediatamente interrotto, si deve valutare il paziente e, se necessario, iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4).

Con l'inalazione di corticosteroidi potrebbero manifestarsi effetti sistemici, particolarmente ad alte dosi e per periodi prolungati. Tali effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi somministrati per via orale. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione della funzione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Potrebbe manifestarsi una maggiore suscettibilità alle infezioni e una compromissione della capacità di adattamento allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalla dose, dal tempo di esposizione, dalla contemporanea e precedente esposizione a steroidi e alla sensibilità individuale.

Il trattamento con agonisti β_2 -adrenergici può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e dei corpi chetonici.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

sistema nazionale di segnalazione http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di formoterolo, verosimilmente, potrebbe provocare effetti tipici degli agonisti β_2 -adrenergici: tremore, cefalea, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono risultare utili trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi di formoterolo somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni relative alla sicurezza.

Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Quando budesonide viene utilizzato cronicamente in dosi eccessive, si possono manifestare gli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi, quali ipercorticismo e soppressione surrenale.

In caso di interruzione della terapia con Gibiter a causa di un sovradosaggio di formoterolo, componente dell'associazione, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri farmaci, escluso gli anticolinergici.

Codice ATC: R03AK07

Meccanismi d'azione ed effetti farmacodinamici

Gibiter contiene formoterolo e budesonide, che hanno meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. Le proprietà specifiche di budesonide e di formoterolo permettono alla combinazione di essere utilizzata sia come terapia di mantenimento e al bisogno, sia come trattamento di mantenimento per l'asma.

Budesonide

Budesonide è un glucocorticoide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni dell'asma. Budesonide inalato provoca minori effetti avversi gravi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione, responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticosteroidi, non è noto.

Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo dei recettori β_2 -adrenergici che, quando inalato, in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree, produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia clinica della terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo

Gli studi clinici negli adulti hanno evidenziato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, e ridotto le riacutizzazioni. In due studi della durata di 12 settimane, l'effetto sulla funzionalità polmonare di budesonide/formoterolo è stato uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello di

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

budesonide somministrato singolarmente. In tutti i gruppi di trattamento è stato usato al bisogno un agonista dei recettori β_2 -adrenergici a breve durata di azione. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo.

Sono stati condotti due studi pediatrici della durata di 12 settimane, nei quali 265 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, sono stati trattati con la dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) e con un agonista dei recettori β_2 -adrenergici a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi la funzionalità polmonare è migliorata ed il trattamento è stato ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di budesonide assunta singolarmente.

Efficacia clinica dell'associazione budesonide/formoterolo nella terapia di mantenimento e al bisogno

Un totale di 12076 pazienti affetti da asma sono stati arruolati in 5 studi clinici, condotti in doppio cieco, di efficacia e di sicurezza (4447 sono stati randomizzati per terapia di mantenimento e al bisogno, con budesonide/formoterolo) della durata di 6 o 12 mesi. I pazienti dovevano essere sintomatici nonostante l'uso giornaliero di glucocorticoidi per inalazione.

La terapia di mantenimento e al bisogno con l'associazione budesonide/formoterolo ha comportato riduzioni clinicamente e statisticamente significative delle riacutizzazioni gravi, rispetto a tutti i trattamenti di confronto in tutti e 5 gli studi. Questi includevano un confronto con budesonide/formoterolo alla dose di mantenimento più alta, con terbutalina utilizzata al bisogno (nello studio 735) e l'associazione budesonide/formoterolo alla medesima dose di mantenimento o con formoterolo o con terbutalina utilizzati al bisogno (studio 734) (Tabella 2). Nello studio 735, la funzionalità polmonare, il controllo dei sintomi e l'uso al bisogno, erano simili in tutti i gruppi in trattamento. Nello studio 734, i sintomi e l'uso al bisogno, erano ridotti e la funzionalità polmonare era migliorata, rispetto ad entrambi i trattamenti di confronto. Nei 5 studi esaminati insieme, i pazienti che hanno assunto la terapia di mantenimento e al bisogno con l'associazione budesonide/formoterolo, non hanno usato, in media, inalazioni al bisogno, nel 57% dei giorni di trattamento. Non si è osservata alcuna evidenza di sviluppo di tolleranza nel tempo.

Tabella 2 Riepilogo delle riacutizzazioni gravi negli studi clinici

Numero dello Studio, durata	Gruppi in trattamento	n	Riacutizzazioni gravi [a]	
			Numero di eventi	Eventi/pazienti-anno
Studio 735 6 mesi	**Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"**	**1103**	**125**	**0,23** [b]
	Budesonide/formoterolo 320/9 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1099	173	0,32
	Salmeterolo/fluticasone 2x25/125 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1119	208	0,38
Studio 734 12 mesi	**Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"**	**1107**	**194**	**0,19**[b]
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + formoterolo 4,5 µg "al bisogno"	1137	296	0,29
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1138	377	0,37

[a]Ospedalizzazione/trattamento di emergenza o trattamento con steroidi orali

[b]La riduzione del tasso di riacutizzazioni è statisticamente significativa (valore di P <0,01) per entrambi i confronti

Sono state dimostrate efficacia e sicurezza comparabili negli adolescenti e negli adulti, in 6 studi in doppio-cieco, di cui 5 studi sopramenzionati e uno studio aggiuntivo in cui è stata utilizzata una dose

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

di mantenimento più alta pari a 160/4,5 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno. Queste valutazioni sono basate su un totale di 14.385 pazienti con asma di cui 1.847 erano adolescenti. Il numero di pazienti adolescenti che hanno assunto più di 8 inalazioni in almeno un giorno, come parte della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo, è stato limitato e tale uso non è stato frequente.

In altri 2 altri studi condotti con pazienti che richiedevano l'intervento del medico per sintomatologia di asma acuta, l'associazione budesonide/formoterolo ha indotto una rapida ed efficace riduzione della broncocostrizione in modo simile a salbutamolo e formoterolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Gibiter e Symbicort in combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo, hanno mostrato essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica totale e all'esposizione attraverso la via polmonare. Symbicort in combinazione di dose fissa di budesonide e formoterolo, e i corrispondenti monoprodotti, hanno mostrato di essere bioequivalenti, con riferimento alla esposizione sistemica, rispettivamente, di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione fissa rispetto ai monoprodotti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica.

Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo.

I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano comparabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo come monoprodotti o in forma di combinazione a dose fissa. Per budesonide, dopo la somministrazione dell'associazione fissa, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e il picco di concentrazione plasmatica più alto. Per formoterolo, il picco di concentrazione plasmatica era simile dopo la somministrazione dell'associazione fissa. Budesonide per via inalatoria, viene rapidamente assorbito e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 30 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide, dopo inalazione della polvere attraverso l'uso dell'inalatore, variava dal 32% al 44% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 49% della dose inalata. Nei bambini di età compresa tra 6 e 16 anni, la deposizione polmonare rientra nello stesso intervallo di valori degli adulti, a parità di dose somministrata. Le concentrazioni plasmatiche risultanti non sono state determinate.

Formoterolo per via inalatoria, viene rapidamente assorbito e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 10 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di formoterolo, dopo inalazione della polvere attraverso l'uso dell'inalatore, variava dal 28% al 49% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 61% della dose inalata.

Distribuzione e biotrasformazione

Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e del 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato attraverso reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi *O*-demetilati e deformilati, per lo più rilevati in forma di coniugati inattivi). Budesonide subisce un ampio grado (circa 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidea, durante il primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidea dei principali metaboliti, 6-β-idrossi-budesonide e 16-α-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non ci sono indicazioni di alcuna interazione metabolica o recettoriale tra formoterolo e budesonide.

Eliminazione

La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata attraverso il metabolismo epatico e seguito dalla eliminazione renale. Dopo inalazione, dall'8% al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di clearance sistemica (circa 1,4 l/min) e l'emivita terminale di eliminazione è in media di 17 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Budesonide viene eliminato per via metabolica, catalizzata principalmente dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati come tali con le urine, o in forma coniugata. Sempre nelle urine, sono stati rilevati solo livelli trascurabili di budesonide immodificato. Budesonide ha un'elevata clearance sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media di 4 ore.

Le farmacocinetiche di budesonide o di formoterolo nei bambini e nei pazienti con insufficienza renale non sono note. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con malattia epatica.

Linearità/non-linearità

L'esposizione sistemica sia a budesonide che a formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sull'animale, la tossicità osservata con budesonide e formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad una attività farmacologica esagerata.

Negli studi di riproduzione animale, i corticosteroidi come budesonide hanno mostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale, non paiono di rilevanza nell'uomo, se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo, hanno mostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi, dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come, in caso di esposizione sistemica molto più elevata rispetto a quella raggiungibile durante l'uso clinico, sono state osservate riduzione della sopravvivenza postnatale precoce e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezionato per la vendita: 2 anni.
Dopo la prima apertura del sacchetto in laminato: 4 mesi.
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C e proteggere il medicinale dall'umidità.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore per polvere multidose è costituito da sette elementi in plastica e una molla in acciaio inossidabile. Le materie plastiche usate per l'inalatore sono: polibutilene tereftalato, polietilene a bassa densità, policarbonato, stirene-butadiene, polipropilene. L'inalatore è sigillato in un sacchetto

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

laminato e confezionato, con o senza contenitore protettivo (polipropilene ed elastomero termoplastico), in una scatola di cartone.

Confezioni:
Gibiter 80/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione:
60 dosi
60 dosi + contenitore protettivo
120 dosi
120 dosi + contenitore protettivo
180 dosi (3 x 60 dosi)
360 dosi (3 x 120 dosi).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare n.1, L-1611, Luxembourg
Concessionario per la vendita: Laboratori Guidotti S.p.A. – Via Livornese 897, La Vettola - Pisa

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

043507108 - "80 microgrammi/4,5 microgrammi inalazione, polvere per inalazione" - 1 inalatore easyhaler da 60 dosi
043507110 - "80 microgrammi/4,5 microgrammi inalazione, polvere per inalazione" - 1 inalatore easyhaler da 60 dosi con custodia protettiva
043507122 - "80 microgrammi/4,5 microgrammi inalazione, polvere per inalazione" - 1 inalatore easyhaler da 120 dosi con custodia protettiva
043507134 - "80 microgrammi/4,5 microgrammi inalazione, polvere per inalazione" - 1 inalatore easyhaler da 120 dosi
043507146 - "80 microgrammi/4,5 microgrammi inalazione, polvere per inalazione" - 3 inalatori easyhaler da 60 dosi cadauno pari a 180 dosi
043507159 - "80 microgrammi/4,5 microgrammi inalazione, polvere per inalazione" - 3 inalatori easyhaler da 120 dosi cadauno pari a 360 dosi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Aprile 2018
Data del rinnovo più recente: 19 Marzo 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2020

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gibiter, 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene: budesonide 160 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 4,5 microgrammi/inalazione.
Con il dispositivo Easyhaler la dose inalata (ex-attuatore) contiene una quantità simile di principio attivo alla dose erogata (ex-serbatoio).
Eccipienti con effetti noti: Lattosio monoidrato 3800 microgrammi per dose inalata.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in un dispositivo erogatore (Easyhaler).
Polvere da bianco a giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma
Gibiter è indicato negli adulti e adolescenti (dai 12anni in su) nel regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e β_2- adrenocettore agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:
- pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β_2 -adrenocettori agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno",
o
- pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria, sia con β_2 -adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
Gibiter è indicato negli adulti, dai 18 anni in su, nel trattamento sintomatico di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con volume espiratorio massimo nel I secondo (FEV1) < 70% del valore normale previsto post-broncodilatatore) e storia di esacerbazione, nonostante terapia regolare con broncodilatatori (vedere anche paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asma
Gibiter non è destinato alla gestione iniziale dell'asma. La dose dei componenti di Gibiter è individuale e deve essere adattata alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando la dose di mantenimento viene modificata. Se un singolo paziente necessita di dosi diverse da quelle disponibili in associazione nell'inalatore, si devono prescrivere dosi appropriate di β_2-adrenocettori agonisti e/o di corticosteroidi con inalatori separati.
La dose deve essere regolata al livello più basso al quale viene mantenuto il controllo effettivo dei sintomi. I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico in modo che la dose di Gibiter rimanga ottimale. Quando il controllo a lungo termine dei sintomi viene mantenuto con la dose più bassa raccomandata, il passo successivo può prevedere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.
Per Gibiter ci sono due modalità di trattamento:
A. Terapia di mantenimento: Gibiter è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzarsi al bisogno.
B. Terapia di mantenimento e al bisogno: Gibiter è assunto sia quale trattamento di mantenimento regolare, sia al bisogno in risposta ai sintomi.
A. Terapia di mantenimento
Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione il loro broncodilatatore a rapida azione per l'uso al bisogno.
Dosi raccomandate:
Adulti (dai 18 anni in su): 1-2 inalazioni due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 4 inalazioni 2 volte al giorno.
Adolescenti (12-17 anni): 1-2 inalazioni due volte al giorno.
Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento della dose alla dose efficace più bassa potrebbe includere la somministrazione di Gibiter una volta al giorno nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione in combinazione con un corticosteroide per via inalatoria, per mantenere il controllo.
Un ricorso crescente ad altri broncodilatatori a rapida azione indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.
Bambini (da 6 anni in su): per i bambini da 6 a 11 anni è disponibile una formulazione a dosaggio inferiore (80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione).
Bambini sotto i 6 anni di età: Gibiter non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 6 anni, poiché sono disponibili solo dati limitati.
B. Terapia di mantenimento e al bisogno
I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di Gibiter e inoltre assumono Gibiter al bisogno in risposta ai sintomi. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre Gibiter disponibile per l'uso al bisogno.

Per i pazienti che assumono Gibiter al bisogno, l'uso preventivo di Gibiter per broncocostrizione indotta da esposizione ad allergeni o dall'esercizio fisico dev'essere discusso tra medico e paziente; per l'uso raccomandato si deve prendere in considerazione la frequenza del bisogno. In caso di frequente

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

bisogno di broncodilatazione senza corrispondente necessità di un aumento della dose di corticosteroidi per inalazione, deve essere usato un farmaco alternativo al bisogno.

La terapia di mantenimento e al bisogno deve essere considerata specialmente per i pazienti con:
• controllo dell'asma inadeguato e in presenza di un uso frequente di farmaco al bisogno;
• esacerbazioni dell'asma che hanno richiesto, in passato, un intervento medico.
Nei pazienti che assumono frequentemente un alto numero di inalazioni al bisogno di Gibiter è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi correlati alla dose.
Dosi raccomandate:
Adulti e adolescenti (dai 12 anni in su)
La dose di mantenimento raccomandata è di 2 inalazioni al giorno, assunte sia come un'inalazione al mattino ed una alla sera o come 2 inalazioni al mattino o alla sera. Per alcuni pazienti può essere appropriata una dose di mantenimento di 2 inalazioni due volte al giorno. I pazienti devono assumere 1 ulteriore inalazione al bisogno in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, deve essere assunta un'ulteriore inalazione. Non devono essere assunte più di 6 inalazioni in ogni singola occasione.
Di norma non è necessaria una dose totale giornaliera di più di 8 inalazioni; tuttavia, possono essere assunte per un periodo limitato dosi giornaliere totali fino a 12 inalazioni. Ai pazienti che assumono più di 8 inalazioni al giorno deve essere fortemente raccomandato di richiedere un parere medico. Essi devono essere rivalutati e la loro terapia di mantenimento deve essere riconsiderata.
Bambini al di sotto dei 12 anni: la terapia di mantenimento e al bisogno non è raccomandata nei bambini.
Per le dosi che non possono essere raggiunte con Gibiter, altri dosaggi di budesonide/formoterolo sono disponibili con altri prodotti medicinali.
BPCO
Dosi raccomandate:
Adulti: 2 inalazioni due volte al giorno.
Informazioni generali
Speciali gruppi di pazienti
Non ci sono requisiti particolari riguardo la dose nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Gibiter nei pazienti con danno epatico o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

Modo di somministrazione
Per uso inalatorio
Istruzioni per il corretto uso di Gibiter:
L'inalatore è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando un paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree con l'aria inspirata.
Nota: è importante istruire il paziente a:

- Leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione di Gibiter.
- Agitare e azionare l'inalatore prima di ogni inalazione.
- Inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che una dose inalata ottimale giunga ai polmoni.
- Non espirare mai attraverso il boccaglio poiché questo porterà a una riduzione della dose inalata. Nel caso questo avvenga, il paziente viene istruito a battere leggermente il boccaglio su un tavolo o sul palmo di una mano per svuotare la polvere e poi ripetere la procedura di dosaggio.
- Non azionare mai l'inalatore più di una volta senza l'inalazione della polvere. Nel caso questo avvenga, il paziente viene istruito a battere leggermente il boccaglio su un tavolo o sul palmo di una mano per svuotare la polvere e poi ripetere la procedura di dosaggio.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Riposizionare sempre il copri boccaglio (e, se in uso, chiudere il contenitore protettivo) dopo l'uso per evitare l'azionamento accidentale del dispositivo (che potrebbe comportare un sovradosaggio o sotto dosaggio del paziente quando successivamente utilizzato).
- Sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato la dose di mantenimento per minimizzare il rischio di candidosi a livello orofaringeo. Se si verifica candidosi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.
- Pulire il boccaglio con un panno asciutto a intervalli regolari. L'acqua non dovrebbe mai essere utilizzata per la pulizia perché la polvere è sensibile all'umidità.
- Sostituire Gibiter quando il contatore raggiunge lo zero, anche se la polvere può ancora essere osservata all'interno dell'inalatore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (lattosio che contiene piccole quantità di proteine del latte).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda una diminuzione graduale della dose quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente. La sospensione completa dei corticosteroidi per via inalatoria non deve essere presa in considerazione a meno che non sia temporaneamente necessario per confermare la diagnosi di asma.

Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se superano le più alte dosi raccomandate di Gibiter, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma o BPCO rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o di intraprendere un trattamento antibiotico se è presente un'infezione.
Ai pazienti si deve consigliare di avere a disposizione in ogni momento il proprio inalatore al bisogno, sia Gibiter (per i pazienti asmatici che assumono Gibiter quale terapia di mantenimento e al bisogno) o un separato broncodilatatore a rapida azione (per tutti i pazienti che assumono Gibiter solo come terapia di mantenimento).
Si deve ricordare ai pazienti di assumere la propria dose di mantenimento di Gibiter, come prescritto, anche in assenza di sintomi.
Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare la riduzione graduale della dose di Gibiter. Il monitoraggio regolare dei pazienti è importante quando il trattamento inizia a prevedere riduzioni della dose. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di Gibiter (vedere paragrafo 4.2).
I pazienti non devono iniziare la terapia con Gibiter durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma.
Durante il trattamento con Gibiter possono presentarsi eventi avversi seri collegati all'asma e riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere richiesto di continuare il trattamento ma anche di chiedere il consiglio del medico qualora i sintomi dell'asma rimangano incontrollati o peggiorino dopo l'inizio della terapia con Gibiter.
Non ci sono dati disponibili di studi clinici condotti su prodotti di combinazione budesonide/formoterolo nei pazienti con BPCO con un valore di FEV_1 pre-broncodilatatore > 50% del normale previsto e con un valore di FEV_1 post-broncodilatatore < 70% del normale previsto (vedere paragrafo 5.1).
Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradosso, con un incremento immediato del respiro sibilante e corto dopo l'assunzione. Se il paziente prova un broncospasmo paradosso Gibiter deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, istituita una terapia alternativa. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere Paragrafo 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, ritardo della crescita nei bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente, una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8).

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Devono essere considerati gli effetti potenziali sulla densità ossea, particolarmente nei pazienti trattati con alte dosi per periodi prolungati che hanno dei fattori di rischio coesistenti per l'osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Gibiter a dosi più elevate.

Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzionalità surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando i pazienti sono trasferiti a una terapia con Gibiter.

I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi per via orale, ma nei pazienti che già provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo.

Il recupero può richiedere un lungo periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con steroidi orali e quindi i pazienti dipendenti dagli steroidi orali che passano a budesonide per via inalatoria possono rimanere a rischio di funzionalità surrenale ridotta per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) dovrebbe essere monitorata con regolarità.

Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria particolarmente più alte rispetto a quelle raccomandate può anche comportare una soppressione surrenale clinicamente significativa. Quindi la copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere considerata durante periodi di stress come in caso di infezioni severe o chirurgia d'elezione. La rapida riduzione della dose di steroidi può indurre crisi surrenali acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenali acute possono essere piuttosto vaghi ma possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione e ipoglicemia.

Il trattamento con steroidi sistemici aggiuntivi o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto improvvisamente.

Durante il passaggio dalla terapia orale a Gibiter si può verificare un'attività sistemica degli steroidi generalmente più bassa che può risultare nella comparsa di sintomi allergici o artritici come riniti, eczema o dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. L'effetto sistemico da carenza da glucocorticosteroidi deve essere sospettato in rari casi se dovessero comparire sintomi come stanchezza, mal di testa, nausea e vomito. In questi casi un temporaneo aumento nella dose di glucocorticosteroidi è a volte necessaria.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida a livello orofaringeo (vedere paragrafo 4.8) si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento. Se si verifica candidosi orofaringea i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A, non è raccomandata la terapia di mantenimento e al bisogno.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gibiter deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione severa, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave.

Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc.

Devono essere rivalutate la necessità e la dose di corticosteroidi inalatori in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree.

Una ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosi elevate di β_2-adrenocettori agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con β_2-adrenocettori agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei β_2-adrenocettori agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori di emergenza, nell'asma acuto grave, poiché il rischio associato di ipopotassiemia può essere aumentato dall'ipossia e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di ipopotassiemia è aumentata. In tali circostanze si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico.

Come per tutti β_2- adrenocettori agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici.

Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi.

Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO grave.

Gibiter contiene circa 4 mg di per inalazione. Questa quantità non causa normalmente problemi nei soggetti con intolleranza al lattosio. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di uno pneumologo pediatra.

Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto. Tuttavia è stata osservata una piccola riduzione iniziale, ma transitoria, nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Potenti inibitori del CYP3A (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, cobicistat e inibitori delle proteasi dell'HIV) è probabile che possono incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP 3A, non è raccomandata la terapia di mantenimento e al bisogno.

La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide co-somministrata per via orale

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

(dose singola 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è aumentata in media di sole tre volte mostrando che l'allontanamento dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati su tale interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene co-somministrato con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1000 microgrammi).

Si ritiene che il trattamento concomitante con i medicinali contenenti cobicistat possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Interazioni farmacodinamiche

I β-bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto di formoterolo. Pertanto, Gibiter non deve essere somministrato contemporaneamente ai β-bloccanti adrenergici (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina) e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei β_2-simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazina, può scatenare crisi ipertensive.

Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

L'uso concomitante di altri farmaci β-adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatorio additivo.

L'ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

L'ipopotassiemia può insorgere a seguito di una terapia con beta$_2$-agonisti e può essere potenziata dal trattamento concomitante con derivati xantinici, corticosteroidi e diuretici (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state osservate interazioni di budesonide e di formoterolo con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Gibiter o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. I dati di uno studio sullo sviluppo embrio fetale nel ratto non hanno mostrato alcuna evidenza di effetto addizionale dovuto all'associazione.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione animale il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedere paragrafo 5.3).

I dati su circa 2.000 gravidanze di pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi sugli animali i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra probabile per l'uomo nel caso delle dosi raccomandate.

Studi sugli animali, ad esposizioni inferiori all'intervallo di dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori.

Durante la gravidanza, Gibiter deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeuticamente efficace, necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma.

Allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo passi nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Gibiter a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità

Non esistono dati disponibili sul potenziale effetto di budesonide sulla fertilità. Studi sulla riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una fertilità piuttosto ridotta nei ratti maschi ad alta esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

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

Gibiter non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Gibiter contiene sia budesonide, sia formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con β_2 -adrenocettori agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1000, < 1/100), raro (≥1/10000, < 1/1000) e molto raro (< 1/10000).

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione da candida nell'orofaringe, polmonite (nei pazienti con BPCO)
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali ad esempio esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenale, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipopotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno
	Molto raro	Depressione, modificazioni del comportamento (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
	Molto raro	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non	Tachicardia

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	comune	
	Raro	Aritmie cardiache quali ad esempio fibrillazioni atriali tachicardia sopraventricolari, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto rare	Variazione della pressione sanguigna
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, disfonia inclusa raucedine
	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito del farmaco. Avvisare il paziente di risciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose di mantenimento per minimizzare il rischio. Le infezioni da candida nel tratto orofaringeo di solito rispondono a trattamenti con anti-fungini topici senza la necessità di sospendere il corticosteroide per via inalatoria. Se si verifica candidosi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

Come con altre terapie inalatorie, il broncospasmo paradosso potrebbe verificarsi molto raramente, interessando meno di 1 persona su 10.000, con la comparsa subito dopo la somministrazione di respiro sibilante e corto. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Gibiter deve essere sospeso immediatamente, si deve valutare il paziente e se necessario iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4).

Potrebbero verificarsi effetti sistemici con l'inalazione di corticosteroidi, particolarmente ad alte dosi per periodi prolungati. Questi effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione della funzione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Potrebbe verificarsi maggiore suscettibilità alle infezioni e compromissione dell'abilità ad adattarsi allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalla dose, dal tempo di esposizione, dalla concomitante e precedente esposizione a steroidi e alla sensibilità individuale.

Il trattamento con β_2 -adrenocettori agonisti può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e dei corpi chetonici.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.10 **Sovradosaggio**

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe probabili effetti tipici dei β_2 -adrenocettori agonisti: tremore, mal di testa, palpitazioni. I sintomi segnalati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi di formoterolo somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Quando budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare gli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale.

In caso di sospensione della terapia con Gibiter a causa di un sovradosaggio del formoterolo, componente dell'associazione, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri farmaci, escluso anticolinergici.

Codice ATC: R03AK07

Meccanismi d'azione ed effetti farmacodinamici

Gibiter contiene formoterolo e budesonide, che hanno meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. Le proprietà specifiche della budesonide e del formoterolo permettono alla combinazione di essere utilizzata sia come terapia di mantenimento e al bisogno, sia come trattamento di mantenimento per l'asma.

Budesonide

Budesonide è un glucocorticoide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni dell'asma. Budesonide inalata comporta minori effetti avversi gravi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione, responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticosteroidi, non è noto.

Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo β_2 -adrenocettore che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma

Efficacia clinica della terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo

Gli studi clinici negli adulti hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, e ridotto le riacutizzazioni. In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di budesonide/formoterolo era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. In tutti i gruppi di trattamento è stato usato al bisogno un β_2 -adrenocettore agonista a breve durata di azione. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo.

Sono stati condotti due studi pediatrici di 12 settimane nei quali 265 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con la dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) e con β_2 -adrenocettore agonista a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi la funzionalità polmonare è migliorata ed il trattamento è stato ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di budesonide assunta singolarmente.

Efficacia clinica della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo

Un totale di 12076 pazienti affetti da asma sono stati coinvolti in 5 studi clinici in doppio cieco di efficacia e di sicurezza (4447 sono stati randomizzati alla terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo) della durata di 6 o 12 mesi. I pazienti dovevano essere sintomatici nonostante l'uso giornaliero di glucocorticoidi per inalazione.

La terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo ha comportato riduzioni clinicamente e statisticamente significative delle riacutizzazioni gravi rispetto a tutti i trattamenti di confronto in tutti e 5 gli studi. Questi includevano un confronto con budesonide/formoterolo alla dose di mantenimento più alta con terbutalina al bisogno (nello studio 735) e budesonide/formoterolo alla

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

medesima dose di mantenimento con o formoterolo o terbutalina al bisogno (studio 734) (Tabella 2). Nello studio 735, la funzionalità polmonare, il controllo dei sintomi e l'uso al bisogno erano simili in tutti i gruppi di trattamento. Nello studio 734, i sintomi e l'uso al bisogno erano ridotti e la funzionalità polmonare era migliorata, rispetto ad entrambi i trattamenti di confronto. Nei 5 studi esaminati insieme, i pazienti che hanno assunto la terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo non hanno usato, in media, inalazioni al bisogno nel 57% dei giorni di trattamento. Non si è osservata alcuna evidenza di sviluppo di tolleranza nel tempo.

Tabella 2 Riepilogo delle riacutizzazioni gravi negli studi clinici

Numero dello Studio, durata	Gruppi di trattamento	n	Riacutizzazioni gravi [a]	
			Numero di eventi	Eventi/pazienti-anno
Studio 735 6 mesi	**Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"**	**1103**	**125**	**0,23 [b]**
	Budesonide/formoterolo 320/9 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1099	173	0,32
	Salmeterolo/fluticasone 2x25/125 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1119	208	0,38
Studio 734 12 mesi	**Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"**	**1107**	**194**	**0,19[b]**
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + formoterolo 4,5 µg "al bisogno"	1137	296	0,29
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1138	377	0,37

[a]Ospedalizzazione/trattamento di emergenza o trattamento con steroidi orali

[b]La riduzione del tasso di riacutizzazioni è statisticamente significativa (valore di P <0,01) per entrambi i confronti

Sono state dimostrate efficacia e sicurezza comparabili negli adolescenti e negli adulti, in 6 studi in doppio-cieco, di cui 5 studi sopramenzionati e uno studio aggiuntivo in cui è stata utilizzata una dose di mantenimento più alta pari a 160/4,5 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno. Queste valutazioni sono basate su un totale di 14.385 pazienti con asma di cui 1.847 erano adolescenti. Il numero di pazienti adolescenti che hanno assunto più di 8 inalazioni in almeno un giorno, come parte della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo, è stato limitato e tale uso non è stato frequente.

In altri 2 studi condotti con pazienti che richiedevano l'intervento del medico per sintomi di asma acuti, budesonide/formoterolo ha indotto una rapida ed efficace riduzione della broncocostrizione in modo simile a salbutamolo e formoterolo.

BPCO

In due studi di 12 mesi condotti su pazienti affetti da BPCO da moderata a severa è stato valutato l'effetto sulla funzionalità polmonare e la frequenza di esacerbazioni (definite come cicli di steroidi orali e/o di antibiotici e/o ospedalizzazioni. Il criterio di inclusione per entrambi gli studi era un valore di FEV_1 pre-broncodilatatore < 50% del normale previsto. La mediana post-broncodilatatore del FEV_1 all'inclusione negli studi era il 42% del normale previsto. Il numero medio di esacerbazioni/anno (secondo la definizione sopra citata) era significativamente ridotto con budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo da solo o al placebo (frequenza media 1,4 rispetto a 1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di terapia con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi era lievemente ridotto nel gruppo budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni rispettivamente nel gruppo placebo e formoterolo). Budesonide/formoterolo non era superiore al trattamento con formoterolo da solo per quanto riguarda le modifiche dei parametri di funzionalità polmonare quale il FEV1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Assorbimento

Gibiter e Symbicort in combinazione di dose fissa di budesonide e formoterolo hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica totale e all'esposizione attraverso i polmoni. Symbicort in combinazione di dose fissa di budesonide e formoterolo, e i monoprodotti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione fissa rispetto ai monoprodotti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica.

Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo.

I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoprodotti o in quanto combinazione di una dose fissa. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione dell'associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione dell'associazione fissa. Budesonide per via inalatoria viene rapidamente assorbita e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 30 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo inalazione tramite inalatore di polvere variava dal 32% al 44% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 49% della dose inalata. Nei bambini di età compresa tra 6 e 16 anni, la deposizione polmonare rientra nello stesso intervallo di valori degli adulti per la stessa dose somministrata. Le concentrazioni plasmatiche risultanti non sono state determinate.

Formoterolo per via inalatoria viene rapidamente assorbito e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 10 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di formoterolo dopo inalazione tramite inalatore della polvere variava dal 28% al 49% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 61% della dose inalata.

Distribuzione e biotrasformazione

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidea al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidea dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non esistono indicazioni di alcuna interazione metabolica o recettoriale tra formoterolo e budesonide.

Eliminazione

La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo inalazione, dall'8% al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di clearance sistemica (circa 1,4 l/min) e l'emivita terminale di eliminazione è in media 17 ore.

Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Sempre nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificata. Budesonide ha un'elevata clearance sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media 4 ore.

Le farmacocinetiche di budesonide o di formoterolo nei bambini e nei pazienti con insufficienza renale non sono note. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con alterazione della funzionalità epatica.

Linearità/non-linearità

L'esposizione sistemica sia a budesonide che a formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad attività farmacologica esagerata.
Negli studi di riproduzione animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione sistemica molto più elevata rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico, diminuzione della sopravvivenza postnatale precoce e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezionato per la vendita: 2 anni.
Dopo la prima apertura del sacchetto in laminato: 4 mesi. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C e proteggere dall'umidità.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore a polvere multi dose è costituito da 7 elementi in plastica e una molla in acciaio inossidabile. Le materie plastiche usate per l'inalatore sono: polibutilene tereftalato, polietilene a bassa densità, policarbonato, butadiene stirene, polipropilene. L'inalatore è sigillato in un sacchetto in laminato e confezionato, con o senza contenitore protettivo (polipropilene ed elastomero termoplastico), in una scatola di cartone.

Confezioni:
Gibiter 160/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione:
60 dosi
60 dosi + contenitore protettivo
120 dosi
120 dosi + contenitore protettivo
180 dosi (3 x 60 dosi)
360 dosi (3 x 120 dosi).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Menarini International Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare n.1, L-1611, Luxembourg

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

Gibiter 160/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione – 1 inalatore easyhaler da 60 dosi AIC n. 043507019
Gibiter 160/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione – 1 inalatore easyhaler da 60 dosi con custodia protettiva AIC n. 043507021
Gibiter 160/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione – 1 inalatore easyhaler da 120 dosi AIC n. 043507045
Gibiter 160/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione – 1 inalatore easyhaler da 120 dosi con custodia protettiva AIC n. 043507033
Gibiter 160/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione – 3 inalatori easyhaler da 60 dosi cadauno pari a 180 dosi AIC n. 043507058
Gibiter 160/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione – 3 inalatori easyhaler da 120 dosi cadauno pari a 360 dosi AIC n. 043507060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Febbraio 2017
Data del rinnovo più recente: 19 Marzo 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gibiter, 320 microgrammi/9 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene: budesonide 320 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 9 microgrammi/inalazione.
Con il dispositivo la dose inalata (ex-attuatore) contiene una quantità simile di principio attivo alla dose erogata (ex-serbatoio).
Eccipienti con effetti noti: Lattosio monoidrato 7600 microgrammi per dose inalata.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in un dispositivo erogatore (Easyhaler).
Polvere da bianco a giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Gibiter è indicato negli adulti e adolescenti (dai 12anni in su) nel regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e β_2- adrenocettore agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:

- pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β_2 -adrenocettori agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno".

o

- pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria, sia con β_2 -adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Gibiter è indicato negli adulti, dai 18 anni in su, nel trattamento sintomatico di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con volume espiratorio massimo nel I secondo (FEV_1) < 70% del valore normale previsto (post-broncodilatatore) e storia di esacerbazione, nonostante terapia regolare con broncodilatatore (vedere anche paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asma

Gibiter non è destinato alla gestione iniziale dell'asma. Il dosaggio dei componenti di Gibiter è individuale e deve essere adattato alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando il dosaggio di mantenimento viene modificato. Se un singolo paziente necessita di dosi diverse da quelle disponibili in associazione nell'inalatore, si devono prescrivere dosi appropriate di β_2-adrenocettori agonisti e/o di corticosteroidi con inalatori separati.

Dosi raccomandate:

Adulti (dai 18 anni in su): 1 inalazione due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 2 inalazioni 2 volte al giorno.

Adolescenti (12-17 anni): 1 inalazione due volte al giorno.

I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico in modo che il dosaggio di Gibiter rimanga ottimale. La dose deve essere ridotta a quella più bassa alla quale viene mantenuto un effettivo controllo dei sintomi. Quando il controllo a lungo termine dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso raccomandato, il passo successivo può prevedere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.

Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio alla dose efficace più bassa potrebbe includere la somministrazione di Gibiter una volta al giorno nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione in combinazione con un corticosteroide per via inalatoria, per mantenere il controllo.

Un ricorso crescente ad altri broncodilatatori a rapida azione indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.

Bambini (da 6 anni in su): per i bambini da 6 a 11 anni è disponibile una formulazione a dosaggio inferiore (80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione).

Bambini sotto i 6 anni di età: Gibiter non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 6 anni, poiché sono disponibili solo dati limitati.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Gibiter 320 microgrammi/9 microgrammi/inalazione deve essere usato solo quale terapia di mantenimento Dosaggi più bassi sono disponibili per il regime di terapia di mantenimento e al bisogno (160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione e 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione).

Per i dosaggi che non possono essere raggiunti con Gibiter, altri dosaggi di budesonide/formoterolo sono disponibili con altri prodotti medicinali.

BPCO

Dose raccomandata:

Adulti: 1 inalazione due volte al giorno.

Informazioni generali

Speciali gruppi di pazienti:

Non ci sono requisiti particolari riguardo il dosaggio nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Gibiter nei pazienti con danno epatico o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio

Istruzioni per il corretto uso di Gibiter:

L'inalatore è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando un paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree con l'aria inspirata.

Nota: è importante istruire il paziente a:

• Leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione di Gibiter Easyhaler.

• Agitare e azionare l'inalatore prima di ogni inalazione.

• Inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che una dose inalata ottimale giunga ai polmoni.

• Non espirare mai attraverso il boccaglio poiché questo porterà a una riduzione della dose inalata. Nel caso questo avvenga, il paziente viene istruito a battere leggermente il boccaglio su un tavolo o sul palmo di una mano per svuotare la polvere e poi ripetere la procedura di dosaggio.

• Non azionare mai l'inalatore più di una volta senza l'inalazione della polvere. Nel caso questo avvenga, il paziente viene istruito a battere leggermente il boccaglio su un tavolo o sul palmo di una mano per svuotare la polvere e poi ripetere la procedura di dosaggio.

• Riposizionare sempre il copriboccaglio (e, se in uso, chiudere il contenitore protettivo) dopo l'uso per evitare l'azionamento accidentale del dispositivo (che potrebbe comportare un sovradosaggio o sotto dosaggio del paziente quando successivamente utilizzato).

• Sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato la dose di mantenimento per minimizzare il rischio di candidosi a livello orofaringeo. Se si verifica candidosi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

• Pulire il boccaglio con un panno asciutto a intervalli regolari. L'acqua non dovrebbe mai essere utilizzata per la pulizia perché la polvere è sensibile all'umidità.

• Sostituire Gibiter quando il contatore raggiunge lo zero, anche se la polvere può ancora essere osservata all'interno dell'inalatore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (lattosio che contiene piccole quantità di proteine del latte).

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una diminuzione graduale del dosaggio quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente.

Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se superano le più alte dosi raccomandate di Gibiter, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Un ricorso crescente ai broncodilatatori di emergenza indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia dell'asma. Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma o BPCO rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o di intraprendere un trattamento antibiotico se è presente un'infezione.

Ai pazienti si deve consigliare di avere a disposizione in ogni momento l'inalatore di emergenza.

Si deve ricordare ai pazienti di assumere la propria dose di mantenimento di Gibiter, come prescritto, anche in assenza di sintomi.

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare la riduzione graduale della dose di Gibiter. Il monitoraggio regolare dei pazienti è importante quando il trattamento inizia a prevedere riduzioni di dosaggio. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di Gibiter (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti non devono iniziare la terapia con Gibiter durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma.

Durante il trattamento con Gibiter possono presentarsi eventi avversi seri collegati all'asma e riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere richiesto di continuare il trattamento ma anche di chiedere il consiglio del medico qualora i sintomi dell'asma rimangano incontrollati o peggiorino dopo l'inizio della terapia con Gibiter.

Non ci sono dati disponibili di studi clinici condotti su prodotti di combinazione budesonide/formoterolo nei pazienti con BPCO con un valore di FEV_1 pre-broncodilatatore > 50% del normale previsto e con un valore di FEV_1 post-broncodilatatore < 70% del normale previsto (vedere paragrafo 5.1).

Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradosso, con un incremento immediato del respiro sibilante e corto dopo l'assunzione. Se il paziente prova un broncospasmo paradosso Gibiter deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, istituita una terapia alternativa. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere Paragrafo 4.8).

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, ritardo della crescita nei bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente, una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Devono essere considerati gli effetti potenziali sulla densità ossea, particolarmente nei pazienti trattati con alte dosi per periodi prolungati che hanno dei fattori di rischio coesistenti per l'osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Gibiter a dosi più elevate.

Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzionalità surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando i pazienti sono trasferiti a una terapia con Gibiter.

I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi per via orale, ma nei pazienti che già provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Il recupero può richiedere un lungo periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con steroidi orali e quindi i pazienti dipendenti dagli steroidi orali che passano a budesonide per via inalatoria possono rimanere a rischio di funzionalità surrenale ridotta per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) dovrebbe essere monitorata con regolarità.

Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria particolarmente più alte rispetto a quelle raccomandate può anche comportare una soppressione surrenale clinicamente significativa. Quindi la copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere considerata durante periodi di stress come in caso di infezioni severe o chirurgia d'elezione. La rapida riduzione della dose di steroidi può indurre crisi surrenali acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenali acute possono essere piuttosto vaghi ma possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione e ipoglicemia.

Il trattamento con steroidi sistemici aggiuntivi o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto improvvisamente.

Durante il passaggio dalla terapia orale a Gibiter si può verificare un'attività sistemica degli steroidi generalmente più bassa che può risultare nella comparsa di sintomi allergici o artritici come riniti, eczema o dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. L'effetto sistemico da carenza da glucocorticosteroidi deve essere sospettato in rari casi se dovessero comparire sintomi come stanchezza, mal di testa, nausea e vomito. In questi casi un temporaneo aumento nella dose di glucocorticosteroidi è a volte necessaria.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida a livello orofaringeo (vedere paragrafo 4.8) si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento.

Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile.

Gibiter deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione severa, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave.

Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc.

Devono essere rivalutate la necessità e la dose di corticosteroidi inalatori in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree.

Una ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosaggi elevati di β_2-adrenocettori agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con β_2-adrenocettori agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei β_2-adrenocettori agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori di emergenza, nell'asma acuto grave, poiché il rischio associato di ipopotassiemia può

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

essere aumentato dall'ipossia e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di ipopotassiemia è aumentata. In tali circostanze si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico.

Come per tutti β_2-adrenocettori agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici.

Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi.

Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poichè le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO grave.

Gibiter contiene circa 8 mg di per inalazione. Questa quantità non causa normalmente problemi nei soggetti con intolleranza al lattosio. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di uno pneumologo pediatra.

Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto. Tuttavia è stata osservata una piccola riduzione iniziale, ma transitoria, nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Potenti inibitori del CYP3A (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, cobicistat e inibitori delle proteasi dell'HIV) è probabile che possono incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide co-somministrata per via orale (dose singola 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è aumentata in media di sole tre volte mostrando che l'allontanamento dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati su tale interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene co-somministrato con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1000 microgrammi).

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Si ritiene che il trattamento concomitante con i medicinali contenenti cobicistat possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Interazioni farmacodinamiche

I β-bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto di formoterolo. Pertanto, Gibiter non deve essere somministrato contemporaneamente ai β-bloccanti adrenergici (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina) e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei β_2-simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazina, può scatenare crisi ipertensive.

Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

L'uso concomitante di altri farmaci β-adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatorio additivo.

L'ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

Non sono state osservate interazioni di budesonide e di formoterolo con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Gibiter o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. I dati di uno studio sullo sviluppo embrio fetale nel ratto non hanno mostrato alcuna evidenza di effetto addizionale dovuto all'associazione.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione animale il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedere paragrafo 5.3).

I dati su circa 2.000 gravidanze di pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi sugli animali i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra probabile per l'uomo nel caso delle dosi raccomandate.

Studi sugli animali, ad esposizioni inferiori al range di dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori.

Durante la gravidanza, Gibiter deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeuticamente efficace, necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma.

Allattamento

Budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo passi nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Gibiter a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità

Non esistono dati disponibili sul potenziale effetto di budesonide sulla fertilità. Studi sulla riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una fertilità piuttosto ridotta nei ratti maschi ad alta esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

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

Gibiter non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Gibiter contiene sia budesonide, sia formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con β_2 -adrenocettori agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1000, < 1/100), raro (≥1/10000, < 1/1000) e molto raro (< 1/10000).

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione da candida nell'orofaringe, polmonite (nei pazienti con BPCO)
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali ad esempio esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenale, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipopotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno
	Molto raro	Depressione, modificazioni del comportamento (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto raro	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache quali ad esempio fibrillazioni atriali tachicardia sopraventricolari, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto rare	Variazione della pressione sanguigna
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, disfonia inclusa raucedine
	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito del farmaco. Avvisare il paziente di risciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose di mantenimento per minimizzare il rischio. Le infezioni da candida nel tratto orofaringeo di solito rispondono a trattamenti con anti-fungini topici senza la necessità di sospendere il corticosteroide per via inalatoria. Se si verifica candidosi orofaringea, i pazienti devono risciacquare la bocca con acqua dopo le inalazioni al bisogno. Come con altre terapie inalatorie, il broncospasmo paradosso potrebbe verificarsi molto raramente, interessando meno di 1 persona su 10.000, con la comparsa subito dopo la somministrazione di respiro sibilante e corto. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Gibiter deve essere sospeso immediatamente, si deve valutare il paziente e se necessario iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4).

Potrebbero verificarsi effetti sistemici con l'inalazione di corticosteroidi, particolarmente ad alte dosi per periodi prolungati. Questi effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione della funzione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Potrebbe verificarsi maggiore suscettibilità alle infezioni e compromissione dell'abilità ad adattarsi allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalla dose, dal tempo di esposizione, dalla concomitante e precedente esposizione a steroidi e alla sensibilità individuale.

Il trattamento con β_2 -adrenocettori agonisti può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e dei corpi chetonici.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

sistema nazionale di segnalazione http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 **Sovradosaggio**

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe probabili effetti tipici dei β_2 -adrenocettori agonisti: tremore, mal di testa, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi di formoterolo somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza.

Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Quando budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare gli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale.

In caso di sospensione della terapia con Gibiter a causa di un sovradosaggio del formoterolo, componente dell'associazione, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri farmaci, escluso anticolinergici.

Codice ATC: R03AK07

Meccanismi d'azione ed effetti farmacodinamici

Gibiter contiene formoterolo e budesonide, che hanno meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. I meccanismi d'azione delle due sostanze sono discussi di seguito.

Budesonide

Budesonide è un glucocorticoide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni dell'asma. Budesonide inalata comporta minori effetti avversi gravi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione, responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticosteroidi, non è noto.

Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo β_2 -adrenocettore che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma

Gli studi clinici negli adulti hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, e ridotto le riacutizzazioni. In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di budesonide/formoterolo era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. In tutti i gruppi di trattamento è stato usato al bisogno un β_2 -adrenocettore agonista a breve durata di azione. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati condotti due studi pediatrici di 12 settimane nei quali 265 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con la dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) e con β_2 -adrenocettore agonista a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi la funzionalità polmonare è migliorata ed il trattamento è stato ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di budesonide assunta

BPCO

In due studi di 12 mesi condotti su pazienti affetti da BPCO da moderata a severa è stato valutato l'effetto sulla funzionalità polmonare e la frequenza di esacerbazioni (definite come cicli di steroidi orali e/o di antibiotici e/o ospedalizzazioni). Il criterio di inclusione per entrambi gli studi era un valore di FEV_1 pre-broncodilatatore < 50% del normale previsto. La mediana post-broncodilatatore del FEV_1 all'inclusione negli studi era il 42% del normale previsto. Il numero medio di esacerbazioni/anno (secondo la definizione sopra citata) era significativamente ridotto con budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo da solo o al placebo (frequenza media 1,4 rispetto a 1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di terapia con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi era lievemente ridotto nel gruppo budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni rispettivamente nel gruppo placebo e formoterolo). Budesonide/formoterolo non era superiore al trattamento con formoterolo da solo per quanto riguarda le modifiche dei parametri di funzionalità polmonare quale il FEV1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Gibiter e Symbicort in combinazione di dose fissa di budesonide e formoterolo hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica totale e all'esposizione attraverso i polmoni. Symbicort in combinazione di dose fissa di budesonide e formoterolo, e i monoprodotti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione fissa rispetto ai monoprodotti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica.

Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo.

I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoprodotti o in quanto combinazione di una dose fissa. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione dell'associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione dell'associazione fissa. Budesonide per via inalatoria viene rapidamente assorbita e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 30 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo inalazione tramite inalatore di polvere variava dal 32% al 44% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 49% della dose inalata. Nei bambini di età compresa tra 6 e 16 anni, la deposizione polmonare rientra nello stesso intervallo di valori degli adulti per la stessa dose somministrata. Le concentrazioni plasmatiche risultanti non sono state determinate.

Formoterolo per via inalatoria viene rapidamente assorbito e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 10 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di formoterolo dopo inalazione tramite inalatore della polvere variava dal 28% al 49% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 61% della dose inalata.

Distribuzione e biotrasformazione

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidea al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidea dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non esistono indicazioni di alcuna interazione metabolica o recettoriale tra formoterolo e budesonide.

Eliminazione

La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo inalazione, dall'8% al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di clearance sistemica (circa 1,4 l/min) e l'emivita terminale di eliminazione è in media 17 ore.

Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Sempre nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificata. Budesonide ha un'elevata clearance sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media 4 ore.

Le farmacocinetiche di budesonide o di formoterolo nei bambini e nei pazienti con insufficienza renale non sono note. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con alterazione della funzionalità epatica.

Linearità/non-linearità

L'esposizione sistemica sia a budesonide che a formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad attività farmacologica esagerata.

Negli studi di riproduzione animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione sistemica molto più elevata rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico, diminuzione della sopravvivenza postnatale precoce e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezionato per la vendita: 2 anni. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C e proteggere dall'umidità.

Dopo la prima apertura del sacchetto in laminato: 4 mesi.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore a polvere multi dose è costituito da 7 elementi in plastica e una molla in acciaio inossidabile. Le materie plastiche usate per l'inalatore sono: polibutilene tereftalato, polietilene a bassa densità, policarbonato, butadiene stirene, polipropilene. L'inalatore è sigillato in un sacchetto in laminato e confezionato, con o senza contenitore protettivo (polipropilene ed elastomero termoplastico), in una scatola di cartone.

Confezioni:
Gibiter 320/9 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione:
60 dosi
60 dosi + contenitore protettivo
180 dosi (3 x 60 dosi)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare n.1, L-1611, Luxembourg
Concessionario per la vendita: Laboratori Guidotti S.p.A. – Via Livornese 897, La Vettola - Pisa

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

Gibiter 320/9 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione – 1 inalatore easyhaler da 60 dosi
AIC n. 043507072
Gibiter 320/9 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione – 1 inalatore easyhaler da 60 dosi con custodia protettiva AIC n. 043507084
Gibiter 320/9 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione – 3 inalatori easyhaler da 60 dosi cadauno pari a 180dosi AIC n. 043507096

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Febbraio 2017
Data del rinnovo più recente: 19 marzo 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2020

Documento reso disponibile da AIFA il 22/03/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco