

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gibiter Easyhaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose libertada (a dose que sai do bucal) contém: budesonida 160 microgramas /inalação e fumarato de formoterol di-hidratado 4,5 microgramas /inalação.

Com o dispositivo Easyhaler a dose libertada (à saída do dispositivo de inalação) contém uma quantidade similar de substância ativa em relação à dose medida (à saída do reservatório).

Excipiente com efeito conhecido: Lactose mono-hidratada 3800 microgramas por dose libertada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação num dispositivo inalador de dose calibrada (Easyhaler).
Pó branco a amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma

Gibiter Easyhaler está indicado em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) no tratamento regular da asma, nos casos em que o uso de uma associação (um

corticosteroide inalado e um agonista adrenoreceptor β_2 de ação prolongada) é adequado:

- doentes inadequadamente controlados com corticosteroides inalados e com agonistas adrenoreceptores β_2 inalados de ação rápida de "recurso".

ou

- doentes já adequadamente controlados tanto com corticosteroides inalados como com agonistas adrenoreceptores β_2 de ação prolongada.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

Gibiter Easyhaler está indicado em adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, no tratamento sintomático de doentes com DPOC com volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) < 70% do normal previsto (pós-broncodilatador) e exacerbações repetidas apesar da terapêutica regular com broncodilatadores (ver também a secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Asma

Gibiter Easyhaler não está indicado para o tratamento inicial da asma. A posologia dos componentes de Gibiter Easyhaler é individual e deverá ser ajustada à gravidade da doença. Este facto deverá ser considerado não só quando for iniciado o tratamento com uma associação de medicamentos mas também quando a dose de manutenção é ajustada. Se um doente requerer, individualmente, outra combinação de doses para além da disponível no inalador combinado, devem ser prescritas doses apropriadas dos agonistas adrenoreceptores β_2 e/ou de corticosteroides através de inaladores individuais.

A dose deverá ser titulada até à dose mais baixa através da qual é mantido o controlo eficaz dos sintomas. Os doentes devem ser reavaliados regularmente pelo médico/prestador de cuidados de saúde, para que seja mantida a dosagem ideal de Gibiter Easyhaler. Quando o controlo dos sintomas a longo prazo é mantido com a dosagem mais baixa recomendada, o próximo passo poderá incluir um teste de corticosteroides inalados apenas.

Existem duas abordagens para o tratamento com Gibiter Easyhaler:

A. Terapêutica de manutenção: Gibiter Easyhaler é usado como tratamento de manutenção regular recorrendo a um broncodilatador de ação rápida em separado como recurso.

B. Terapêutica de manutenção e alívio: Gibiter Easyhaler é usado como tratamento de manutenção regular e em resposta a sintomas, quando necessário.

A. Terapêutica de manutenção

Os doentes devem ser aconselhados a ter sempre disponível um broncodilatador de ação rápida separado para utilizar como recurso sempre que necessário.

Posologias recomendadas:

Adultos (idade igual ou superior a 18 anos): 1-2 inalações duas vezes por dia. Alguns doentes podem requerer até um máximo de 4 inalações duas vezes por dia.

Adolescentes (12 - 17 anos): 1-2 inalações duas vezes por dia.

Na prática comum, quando se atinge o controlo dos sintomas com o regime de duas vezes por dia, a titulação até à dose mínima eficaz poderá incluir Gibiter Easyhaler administrado uma vez por dia, quando na opinião do médico um broncodilatador de ação prolongada em combinação com um corticosteróide inalado seja necessário para manter o controlo.

O aumento da utilização de um broncodilatador de ação rápida separado é indicativo do agravamento da patologia subjacente e justifica uma reavaliação da terapêutica da antiasmática.

Crianças (com idade igual ou superior a 6 anos): Uma dose mais baixa (80 microgramas/4,5 microgramas/inalação) está disponível para crianças com 6-11 anos.

Crianças com menos de 6 anos: uma vez que os dados disponíveis são limitados, Gibiter Easyhaler não está recomendado em crianças com idade inferior a 6 anos.

B. Terapêutica de manutenção e alívio:

Os doentes administram diariamente uma dose de Gibiter Easyhaler como terapêutica de manutenção e adicionalmente administram Gibiter Easyhaler sempre que necessário, em resposta a sintomas. Os doentes devem ser aconselhados a terem sempre disponível Gibiter Easyhaler como medicação de recurso.

Para doentes que tomam Gibiter Easyhaler como alívio, o uso preventivo de Gibiter Easyhaler para broncoconstrição induzida por alérgenos ou exercícios deve ser discutido entre médico e doente; o uso recomendado deve levar em consideração a frequência da necessidade. No caso de necessidade frequente de broncodilatação sem necessidade correspondente de aumento da dose de corticosteróides inalados, deve ser utilizado um dispositivo de alívio alternativo.

A terapêutica de manutenção e alívio deverá ser especialmente considerada para doentes com:

- um controlo inadequado da asma e com necessidade frequente de medicação de alívio
- exacerbações de asma que no passado necessitaram de intervenção médica

É necessária uma estreita monitorização dos efeitos adversos relacionados com a dose nos doentes que sentem necessidade de fazerem frequentemente um elevado número de inalações de Gibiter Easyhaler.

Doses recomendadas:

Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos): A dose de manutenção recomendada é de 2 inalações por dia, administradas através de uma inalação de manhã e outra à noite ou através de 2 inalações de manhã ou à noite. Para alguns doentes poderá ser apropriada uma dose de manutenção de 2 inalações duas vezes por dia. Os doentes devem fazer 1 inalação adicional se necessário em resposta a sintomas. Se os sintomas persistirem após alguns minutos, deverá ser efetuada uma inalação adicional. Não devem ser feitas mais do que 6 inalações numa única ocasião.

Não é geralmente necessária uma dose total diária de mais de 8 inalações; no entanto, pode ser utilizada, por um período de tempo limitado, uma dose total diária até 12 inalações. Os doentes que utilizam mais de 8 inalações por dia devem ser fortemente aconselhados a consultarem um médico. Devem ser reavaliados e as suas terapêuticas de manutenção deverão ser reconsideradas.

Crianças com idade inferior a 12 anos: a terapêutica de manutenção e alívio não está recomendada em crianças.

Para posologias que não podem ser alcançadas com Gibiter Easyhaler, estão disponíveis outras dosagens de medicamentos com budesonida/formoterol.

DPOC

Doses recomendadas

Adultos: 2 inalações 2 vezes por dia.

Informação geral

Grupos especiais de doentes:

Não existem requisitos posológicos especiais em doentes idosos. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Gibiter Easyhaler em doentes com compromisso hepático ou renal. Visto que a budosenida e o formoterol são essencialmente eliminados por metabolismo hepático, é previsível que se verifique um aumento da exposição em doentes com cirrose hepática grave.

Modo de administração

Via inalatória

Instruções para a utilização correta do Gibiter Easyhaler:

O inalador é ativado pelo fluxo inspiratório, o que significa que quando o doente inala pelo bucal a substância acompanha o ar inspirado até às vias aéreas.

Nota: É importante recomendar ao doente que

- leia cuidadosamente as instruções de utilização referidas no Folheto Informativo contido na embalagem de cada inalador Gibiter Easyhaler.
- agite e ative o inalador antes de cada inalação.
- inspire enérgica e profundamente pelo bucal para assegurar que uma dose ideal chegue aos pulmões.
- não expire através do bucal uma vez que isto irá resultar numa redução da dose libertada.

Caso isto aconteça, o doente deve bater levemente com o bucal contra o topo de uma mesa ou a palma da mão de forma a retirar o pó, e de seguida repetir o processo de doseamento.

- não ative o dispositivo mais do que uma vez sem inalação do pó. Caso isto aconteça, o doente deve bater levemente com o bucal contra o topo de uma mesa ou a palma da mão de forma a retirar o pó, e de seguida repetir o processo de doseamento.
- coloque sempre a tampa do inalador (e, se em uso, feche a tampa de proteção) após a sua utilização para prevenir a ativação acidental do dispositivo (que poderá resultar em sobredosagem ou administração de uma dose inferior quando subsequentemente utilizado).
- lave a boca com água após a inalação da dose de manutenção para minimizar o risco de candidíase orofaríngea. Se ocorrer candidíase orofaríngea, os doentes devem também lavar a boca com água após as inalações necessárias.
- limpe regularmente o bucal com um pano seco. Nunca deverá ser utilizada água para limpar uma vez que o pó é sensível à humidade.
- substitua Gibiter Easyhaler quando o contador chegar ao zero apesar de ainda se conseguir observar pó dentro do inalador.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou ao excipiente mencionado na secção 6.1 (lactose, que contém pequenas quantidades de proteínas do leite).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É recomendada uma diminuição progressiva da dose quando se suspende o tratamento, não devendo ser interrompido bruscamente. A retirada completa dos

corticosteróides inalados não deve ser considerada, a menos que seja temporariamente necessário para confirmar o diagnóstico de asma

Os doentes devem procurar um médico se considerarem que o tratamento é ineficaz ou que excede a dose máxima recomendada de Gibiter Easyhaler (ver secção 4.2). A deterioração súbita e progressiva do controlo da asma ou da DPOC é potencialmente fatal e o doente deve ser urgentemente submetido a um exame médico. Nesta situação, deve considerar-se a necessidade de aumentar a terapêutica com corticosteroides, por exemplo, através de corticosteroides orais, ou tratamento antibiótico se na presença de uma infeção.

Os doentes devem ser aconselhados a ter sempre disponível o seu inalador de recurso, seja Gibiter Easyhaler (em doentes com asma que utilizam Gibiter Easyhaler como terapêutica de manutenção e alívio) ou um broncodilatador separado de ação rápida (para todos os doentes que utilizam Gibiter Easyhaler apenas como terapêutica de manutenção).

Os doentes devem ser educados a utilizar sempre a dose de manutenção de Gibiter Easyhaler tal como prescrito, mesmo quando se encontrem assintomáticos. Uma vez controlados os sintomas da asma, deve ser considerada a redução gradual da dose de Gibiter Easyhaler. É importante a monitorização regular dos doentes enquanto o tratamento é gradualmente diminuído. Deve ser utilizada a dose mínima eficaz de Gibiter Easyhaler (ver secção 4.2).

Os doentes não devem iniciar Gibiter Easyhaler durante uma exacerbação ou se tiverem um agravamento significativo ou deterioração aguda da asma.

Podem ocorrer reações adversas graves relacionadas com a asma e exacerbações durante o tratamento com Gibiter Easyhaler. Os doentes devem ser aconselhados a continuar o tratamento mas procurar aconselhamento médico se os sintomas da asma permanecerem não controlados ou agravarem após o início da terapêutica com Gibiter Easyhaler.

Não existem dados de estudos clínicos sobre os medicamentos com associação fixa de budesonido / formoterol disponíveis em doentes com DPOC com FEV1 pré-broncodilatador > 50% previsto do normal e com FEV1 pós-broncodilatador < 70% do previsto (ver secção 5.1)

Tal como com outras terapêuticas administradas por inalação, podem ocorrer broncospasmos paradoxais, com um aumento imediato dos sibilos e falta de ar após a administração. Se o doente sentir broncospasmos paradoxais, Gibiter Easyhaler deve ser descontinuado imediatamente, o doente deve ser avaliado e deverá ser instituída uma terapêutica alternativa, se necessário. Broncospasmos paradoxais respondem a broncodilatadores inalados de ação rápida e devem ser tratados imediatamente (ver secção 4.8).

Podem ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, em particular com doses elevadas prescritas durante períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer com tratamento inalatório, do que com corticosteroides orais. Os possíveis efeitos sistémicos incluem a síndrome de Cushing, características Cushingóides, apoplexia supra-renal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas e glaucoma e, mais

raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças) (ver secção 4.8).

O distúrbio visual pode ser reportado devido ao uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se o paciente apresenta sintomas como visão turva ou outros distúrbios visuais, o paciente deve ser encaminhado para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras como a coriorretinopatia serosa central (CSCR) que têm sido relatados após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Devem ser tidos em consideração possíveis efeitos na densidade mineral óssea, particularmente em doentes a receber doses elevadas durante longos períodos de tempo que têm fatores de risco para a osteoporose coexistentes. Estudos de longa duração, com budesonida inalada, realizados em crianças com uma dose média diária de 400 microgramas (dose calibrada) ou em adultos com doses diárias de 800 microgramas (dose calibrada), não mostraram efeitos significativos na densidade mineral óssea. Não está disponível informação relativa ao efeito em doses mais elevadas.

Caso exista algum motivo para supor que a função suprarrenal esteja comprometida devido a uma corticoterapia sistémica anterior, recomenda-se precaução ao transferir os doentes para uma terapêutica com Gibiter Easyhaler.

Os benefícios da terapêutica com budesonida inalada podem normalmente diminuir a necessidade de esteroides orais, mas os doentes transferidos de esteroides orais podem continuar em risco de compromisso da reserva adrenal durante um período de tempo considerável. A recuperação pode demorar um tempo considerável após cessação da terapêutica com esteroides orais e por isso os doentes dependentes de esteroides orais transferidos para budesonida inalada podem permanecer em risco de apresentarem compromisso da função suprarrenal durante um período considerável de tempo. Nestas circunstâncias a função do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) deve ser monitorizada regularmente.

O tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteroides inalados, particularmente com doses mais elevadas do que as recomendadas, pode também originar apoplexia supra-renal clinicamente significativa. Por isso, deve ser considerada uma proteção corticosteroide sistémica adicional durante períodos de stress tais como infeções graves ou cirurgia programada. A rápida redução na dose de esteroides pode induzir crise suprarrenal aguda. Os sintomas e sinais que podem ser vistos durante uma crise suprarrenal aguda podem ser vagos, mas podem incluir anorexia, dor abdominal, perda de peso, cansaço, cefaleia, náusea, vômitos, diminuição dos níveis de consciência, convulsões, hipotensão e hipoglicemia.

O tratamento com esteroides sistémicos adicionais ou budesonida inalada não deverá ser interrompido abruptamente.

Durante a transferência de terapêutica oral para Gibiter Easyhaler, vai sentir-se uma ação esteroide sistémica geralmente baixa que pode resultar no aparecimento de sintomas alérgicos ou artríticos tais como rinite, eczema e dores musculares e nas articulações. Deve ser iniciado tratamento específico para estas situações. Deve-se suspeitar de um efeito glucocorticosteroide insuficiente generalizado se, em casos raros, ocorrerem sintomas tais como cansaço, cefaleia, náusea e vômitos. Nestes

casos é por vezes necessário um aumento temporário na dose oral de glucocorticosteroides.

Para minimizar o risco de ocorrência de candidíase orofaríngea (ver secção 4.8), deve recomendar-se ao doente que bocheche com água após inalação da dose de manutenção. Se ocorrer candidíase orofaríngea, os doentes devem também lavar a boca com água após as inalações necessárias.

O tratamento concomitante com itraconazol, ritonavir ou outro potente inibidor CYP3A4 deverá ser evitado (ver secção 4.5). Se não for possível evitar, o intervalo de tempo entre a toma dos medicamentos que interagem deverá ser o mais alargado possível. A terapêutica de manutenção e alívio não é recomendada em doentes que utilizam inibidores potentes do CYP3A4.

Gibiter Easyhaler deve ser administrado com prudência em doentes com tireotoxicose, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocaliemia não tratada, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, estenose aórtica subvalvular idiopática, hipertensão arterial grave, aneurisma ou outras doenças cardiovasculares graves, nomeadamente, cardiopatia isquémica, taquiarritmias ou insuficiência cardíaca grave.

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com prolongamento do intervalo QTc. O próprio formoterol poderá induzir prolongamento do intervalo QTc.

A necessidade de, e a dose de corticosteroides inalados deve ser reavaliada em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou latente, e infeção viral ou fúngica das vias respiratórias.

A administração de doses elevadas de agonistas adrenoreceptores β_2 pode dar origem a uma hipocaliemia potencialmente grave. O tratamento concomitante de agonistas adrenoreceptores β_2 com fármacos suscetíveis de induzir hipocaliemia ou potenciar um efeito hipocaliémico, por exemplo, derivados da xantina, esteroides e diuréticos pode somar a um possível efeito hipocaliémico do agonista adrenoreceptor β_2 . Recomenda-se particular precaução na asma instável com utilização variável de broncodilatadores de recurso, nas crises agudas de asma grave visto que o risco associado poderá ser agravado pela hipoxia e em outras situações em que está aumentada a possibilidade de ocorrência de hipocaliemia. Nestas circunstâncias, recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio sérico.

À semelhança do que se verifica com todos os agonistas adrenoreceptores β_2 , deve proceder-se ao controlo adicional dos níveis de glicemia em doentes diabéticos.

Pneumonia em doentes com DPOC

Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteróides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteróide, mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos.

Não há evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteróides inalados.

Os médicos devem continuar alertas para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes pois as características clínicas de tais infecções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Gibiter Easyhaler contém aproximadamente 4 mg de lactose por inalação. Esta quantidade não provoca geralmente problemas em indivíduos com intolerância à lactose. O excipiente lactose contém pequenas quantidades de proteínas do leite o que pode provocar reações alérgicas.

Populações pediátricas

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças em tratamento prolongado com corticosteróides inalados. Caso se verifique atraso no crescimento, a terapêutica deve ser reavaliada com o objetivo de se reduzir a dose de corticosteróides inalados para a menor dose para a qual se mantém o controlo eficaz da asma, se possível. Os benefícios da terapêutica com corticosteróides e os possíveis riscos de atraso no crescimento devem ser cuidadosamente avaliados. Adicionalmente, deve ser considerada a hipótese de encaminhar o doente para um especialista da área respiratória pediátrica.

Informação limitada de estudos de longa duração sugere que a maioria das crianças e adolescentes tratados com budesonida inalada acaba por atingir a altura prevista quando adultos. No entanto, foi observada uma pequena mas temporária redução inicial do crescimento (aproximadamente 1 cm). Esta situação ocorre geralmente no primeiro ano de tratamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inibidores da protease do VIH) são suscetíveis de aumentar significativamente os níveis plasmáticos da budesonida e o seu uso concomitante deve ser evitado. Se não for possível, o intervalo de tempo entre a administração do inibidor e a budesonida deverá ser o mais longo possível (ver secção 4.4). A terapêutica de manutenção e alívio não é recomendada em doentes que utilizam inibidores potentes do CYP3A4.

O inibidor potente do CYP3A4 cetoconazol, 200 mg uma vez por dia, aumenta os níveis plasmáticos da budesonida administrada concomitantemente por via oral (dose única de 3 mg), em média, seis vezes. Quando o cetoconazol foi administrado 12 horas após a budesonida, a concentração foi em média aumentada apenas três vezes mostrando que uma separação nos tempos de administração pode reduzir o aumento dos níveis plasmáticos. Dados limitados relativos a esta interação para budesonida inalada em doses elevadas indicam que pode ocorrer um aumento marcado dos níveis plasmáticos (em média de quatro vezes) se o itraconazol, 200

mg uma vez por dia, for administrado concomitantemente com budesonida inalada (dose única de 1000 µg).

Espera-se que o tratamento concomitante com produtos contendo cobicistate aumente o risco de efeitos secundários sistêmicos. A combinação deve ser evitada a menos que o benefício ultrapasse o risco aumentado de efeitos secundários sistêmicos dos corticosteroides, neste caso os doentes devem ser monitorizados para efeitos secundários sistêmicos dos corticosteroides. Interações farmacodinâmicas Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol. Gibiter Easyhaler não deverá por isso ser administrado em conjunto com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo gotas oftálmicas) a não ser que existam razões consistentes.

O tratamento concomitante com quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, anti-histamínicos (terfenadina) e antidepressivos tricíclicos pode prolongar o intervalo QTc e aumentar o risco de arritmias ventriculares.

Adicionalmente, a L-dopa, L-tiroxina, oxitocina e o álcool podem afetar a tolerância cardíaca aos simpaticomiméticos β₂.

O tratamento concomitante com inibidores da monoamino-oxidase incluindo os fármacos com propriedades semelhantes, como a furazolidona e a procarbazina, pode precipitar reações hipertensivas.

Existe um risco elevado de se registarem arritmias em doentes a receber concomitantemente anestesia com hidrocarbonetos halogenados.

O uso concomitante de outros fármacos beta-adrenérgicos ou fármacos anticolinérgicos poderá exercer um efeito broncodilatador potencialmente aditivo.

A hipocaliemia poderá aumentar a tendência para arritmias em doentes que estão a ser submetidos a um tratamento com glicosídeos digitálicos.

A hipocalemia pode resultar da terapia com agonista beta₂ e pode ser potencializada pelo tratamento concomitante com derivados de xantina, corticosteroides e diuréticos (ver secção 4.4).

Não foi observado que a budesonida e o formoterol interajam com outros fármacos usados no tratamento da asma.

Populações pediátricas

Os estudos de interação só foram realizados em adultos

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a utilização de Gibiter Easyhaler ou do tratamento concomitante com formoterol e budesonida na gravidez. Dados relativos a um estudo de desenvolvimento embrio-fetal no rato, não revelaram qualquer efeito adicional desta associação.

Não existem dados adequados sobre o uso de formoterol na grávida. Em estudos em animais, o formoterol causou efeitos adversos em estudos de reprodução com elevados níveis de exposição sistémica (ver secção 5.3).

Dados de aproximadamente 2000 gravidezes indicaram não haver aumento do risco teratogénico associado ao uso de budesonida inalada. Em estudos em animais foi demonstrado que os glucocorticosteroides provocavam malformações (ver secção 5.3). Estes resultados não parecem ser relevantes para os humanos a tomar as doses recomendadas.

Os estudos realizados em animais também identificaram um envolvimento do excesso de glucocorticosteroides no período pré-natal no aumento dos riscos de atraso do crescimento intrauterino, de doença cardiovascular no adulto, de alterações permanentes da densidade do recetor dos glucocorticosteroides, da renovação e comportamento dos neurotransmissores, com exposições inferiores ao intervalo de doses teratogénicas.

Gibiter Easyhaler só deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios ultrapassarem os riscos potenciais. Deve ser usada a dose eficaz mais baixa de budesonida necessária para manter um controlo adequado da asma.

Amamentação

A budesonida é excretada no leite materno. Contudo, não são antecipados efeitos na criança lactente com doses terapêuticas. Desconhece-se se o formoterol passa para o leite materno. Em ratos, foram detetadas pequenas quantidades de formoterol no leite materno. Só deverá considerar-se a hipótese de administrar Gibiter Easyhaler em mulheres a amamentar se o benefício esperado para a mãe exceder qualquer possível risco para a criança.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis acerca do potencial efeito da budesonida na fertilidade. Os estudos de reprodução em animais com formoterol demonstraram de alguma forma uma diminuição da fertilidade em ratos machos sujeitos a grandes exposições sistémicas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Gibiter Easyhaler sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Dado que Gibiter Easyhaler contém simultaneamente budesonida e formoterol, poderá ocorrer o mesmo padrão de efeitos indesejáveis tal como notificado para estas substâncias. Não se observou qualquer aumento da incidência de reações adversas após a administração concomitante dos dois compostos. As reações adversas mais frequentes relacionadas com o fármaco consistem em efeitos secundários, farmacologicamente previsíveis, da terapêutica com agonistas adrenoreceptores β_2 , tais como tremor e palpitações. Estes tendem a ser de natureza ligeira e a desaparecer, habitualmente, após alguns dias de tratamento.

Indicam-se seguidamente as reações adversas que têm sido associadas à budesonida ou ao formoterol, listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As definições de frequências são: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente

($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 1

CSO	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequente	Candidíase na orofaringe, pneumonia (em doentes com DPOC)
Doenças do sistema imunitário	Raro	Reações de hipersensibilidade imediata ou tardia, por ex. exantema, urticária, prurido, dermatite, angioedema e reação anafilática
Doenças endócrinas	Muito raro	Síndrome de Cushing, Apoplexia supra-renal, diminuição do crescimento, diminuição da densidade mineral óssea
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raro	Hipocaliemia
	Muito raro	Hiperglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Agressividade, hiperatividade psicomotora, ansiedade, perturbação do sono
	Muito raro	Depressão, alterações do comportamento (predominantemente em crianças)
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleias, tremor
	Pouco frequente	Tonturas
	Muito raro	Alterações do paladar
Afeções oculares	Pouco frequente	Visão turva (ver secção 4.4)
	Muito raro	Cataratas e glaucoma
Cardiopatias	Frequente	Palpitações
	Pouco frequente	Taquicardia
	Raro	Arritmias cardíacas, por ex. fibrilhação auricular, taquicardia supraventricular, extrassístoles
	Muito raro	Angina de peito. Prolongamento do intervalo QTc
Vasculopatias	Muito raro	Alterações da pressão arterial
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino	Frequente	Ligeira irritação na garganta, tosse, disфонia incluindo rouquidão
	Raro	Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	Pouco frequente	Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequente	Equimoses
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequente	Cãibras musculares

A candidíase na orofaringe é devida à deposição do medicamento. Aconselhar o doente a lavar a boca com água após cada dose de manutenção irá minimizar o risco. A candidíase na orofaringe geralmente responde a tratamento antifúngico local sem necessidade de descontinuação do corticosteroide inalado. Se ocorrer candidíase orofaríngea, os doentes devem também lavar a boca com água após as inalações necessárias.

Como com outras terapêuticas por inalação, podem ocorrer muito raramente broncospasmos paradoxais, afetando menos de 1 em cada 10 000 doentes, associados a um aumento imediato dos sibilos e falta de ar após a administração. Os broncospasmos paradoxais respondem a broncodilatadores inalados de ação rápida e devem ser tratados imediatamente. Gibiter Easyhaler deve ser descontinuado imediatamente, o doente deve ser avaliado e deverá ser instituída uma terapêutica alternativa, se necessário (ver secção 4.4).

Podem ocorrer efeitos sistémicos dos corticosteroides inalados, em particular com doses elevadas prescritas durante períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer do que com corticosteroides orais. Os possíveis efeitos sistémicos incluem a síndrome de Cushing, características Cushingóides, apoplexia supra-renal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas e glaucoma. Pode ocorrer também aumento da suscetibilidade a infeções e compromisso da capacidade de adaptação ao stress. Estes efeitos são, provavelmente, dependentes da dose, tempo de exposição, exposição concomitante e prévia a esteroides, e sensibilidade individual.

O tratamento com agonistas β_2 pode resultar num aumento dos níveis de insulina no sangue, dos ácidos gordos livres, do glicerol e de corpos cetónicos.

Populações pediátricas

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças em tratamento prolongado com corticosteroides inalados (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem de formoterol irá provavelmente provocar efeitos que são típicos dos agonistas adrenorecetores β_2 : tremor, cefaleias, palpitações. Os sintomas notificados como casos isolados foram taquicardia, hiperglicemia, hipocaliemia, intervalo QTc prolongado, arritmia, náuseas e vómitos. Poderá ser indicado um tratamento de suporte e sintomático. A administração de uma dose de 90 microgramas durante três horas, em doentes com obstrução brônquica aguda, não levantou quaisquer problemas de segurança.

Não é esperado que uma sobredosagem aguda de budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos sistêmicos dos glucocorticosteroides, nomeadamente hipercorticismismo e supressão suprarrenal.

Se a terapêutica com Gibiter Easyhaler tiver de ser descontinuada devido a uma sobredosagem do componente formoterol do fármaco, deve ser considerada a utilização de uma terapêutica corticosteroide inalada apropriada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

5.1.1 - Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Agonistas adrenérgicos beta;

5.1.3.1 - Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Anti-inflamatórios.

Glucocorticoides.

Código ATC: R03AK07

Mecanismos de ação e efeitos Farmacodinâmicos

Gibiter Easyhaler contém formoterol e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações asmáticas. As propriedades específicas da budesonida e do formoterol permitem que a associação seja utilizada quer como tratamento de manutenção e alívio quer como tratamento de manutenção da asma.

Budesonida

A budesonida é um glucocorticosteroide que quando inalado tem um efeito anti-inflamatório dependente da dose a nível das vias aéreas, resultando numa redução dos sintomas e em menos exacerbações asmáticas. A budesonida inalada tem menos efeitos adversos graves que os corticosteroides sistêmicos. O mecanismo exato responsável pelo efeito anti-inflamatório dos glucocorticosteroides é desconhecido.

Formoterol

O formoterol é um agonista adrenoreceptor β_2 seletivo, que quando inalado induz um rápido e prolongado relaxamento do músculo liso brônquico em doentes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador é dependente da dose e tem início no espaço de 1-3 minutos. A duração do efeito é de pelo menos 12 horas após uma dose única.

Eficácia e segurança clínicas

Asma

Eficácia clínica para budesonida/formoterol como terapêutica de manutenção

Ensaio clínico em adultos demonstraram que a adição de formoterol à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações. Em dois estudos de 12 semanas o efeito de budesonida/formoterol sobre a função pulmonar foi igual ao da associação livre de budesonida e formoterol e superior à de

budesonida isoladamente. Todos os braços de tratamento utilizaram um agonista adrenoreceptor β_2 de ação rápida como medicação de recurso. Não se observaram sinais de atenuação do efeito antiasmático ao longo do tempo.

Foram realizados dois estudos pediátricos de 12 semanas, nos quais 265 crianças com idades compreendidas entre os 6 e 11 anos foram tratadas com uma dose de manutenção de budesonida/formoterol (2 inalações de 80 microgramas/4,5 microgramas/inalação duas vezes ao dia), e um agonista adrenoreceptor β_2 de ação rápida como medicação de recurso. Em ambos os estudos, a função pulmonar melhorou, e o tratamento foi bem tolerado quando comparado com a dose correspondente de budesonida apenas.

Eficácia clínica de budesonida/formoterol como terapêutica de manutenção e de alívio

Foi incluído um total de 12076 doentes asmáticos em 5 estudos de segurança e eficácia com dupla ocultação (4447 foram distribuídos aleatoriamente com budesonida/formoterol como tratamento de manutenção e de alívio) durante 6 a 12 meses. Os doentes que foram incluídos eram sintomáticos apesar da utilização diária de glucocorticosteroides inalados.

Budesonida/formoterol como terapêutica de manutenção e alívio proporcionou reduções estatisticamente e clinicamente significativas das exacerbações graves, em comparação com todos os comparadores, nos 5 estudos. Isto incluiu a comparação de budesonida/formoterol na dose de manutenção mais elevada com terbutalina como alívio (no Estudo 735) e budesonida/formoterol na mesma dose de manutenção tanto com formoterol como com terbutalina como medicação de alívio (estudo 734) (Tabela 2). No Estudo 735, a função pulmonar, o controlo dos sintomas e a utilização em alívio foi semelhante em todos os grupos de tratamento. No Estudo 734, os sintomas e a utilização em alívio diminuíram e a função pulmonar melhorou, comparativamente a outros tratamentos. Nos 5 estudos combinados, os doentes submetidos a budesonida/formoterol como terapêutica de manutenção e de alívio não recorreram, em média, a inalações de recurso em 57% dos dias de tratamento. Não existiu sinais de desenvolvimento de tolerância ao longo do tempo.

Tabela 2 Resumo sobre exacerbações graves nos estudos clínicos

Nº do Estudo Duração	Grupos de tratamento	n	Exacerbações graves a	
			Eventos	Eventos/ doente-ano
Estudo 735 6 meses	Budesonida/formoterol 160/4,5 μ g bd + se necessário	1103	125	0,23b
	Budesonida/formoterol 320/9 μ g bd + terbutalina 0,4 mg se necessário	1099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasona 2 x 25/125 μ g bd + terbutalina 0,4 mg se necessário	1119	208	0,38
Estudo 734 12 meses	Budesonida/formoterol 160/4,5 μ g bd + se necessário	1107	194	0,19b
	Budesonida/formoterol 160/4,5 μ g bd + formoterol 4,5 μ g se necessário	1137	296	0,29

Nº do Estudo Duração	Grupos de tratamento	n	Exacerbações graves a	
			Eventos	Eventos/ doente-ano
	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutalina 0,4 mg se necessário	1138	377	0,37

a Hospitalização/tratamento nas urgências ou tratamento com esteroides orais
 b A redução na taxa de exacerbações é estatisticamente significativa (valor $p < 0,01$) para ambas as comparações

A eficácia e a segurança comparáveis em adolescentes e adultos foram demonstradas em 6 estudos duplamente cegos, que incluíram os 5 estudos mencionados acima e um estudo adicional usando uma dose de manutenção maior de 160/4,5 microgramas, duas inalações duas vezes ao dia. Essas avaliações foram baseadas num total de 14385 doentes asmáticos, dos quais 1847 eram adolescentes. O número de doentes adolescentes que realizaram mais de 8 inalações pelo menos num dia, como parte da terapêutica de manutenção e tratamento com budesonida/formoterol foi limitado, e esta utilização foi pouco frequente.

Em 2 outros estudos com doentes que recorreram a serviços de urgência médica devido a sintomas agudos de asma, budesonida/formoterol proporcionou um alívio rápido e eficaz da broncoconstrição semelhante ao do salbutamol e formoterol.

DPOC

Em dois estudos com duração de 12 meses, foi avaliado o efeito na função pulmonar e a frequência de exacerbações (definidas como a toma de esteroides orais e/ou antibióticos e/ou hospitalização) em doentes como DPOC moderada a grave. O critério de inclusão para ambos os estudos foi FEV1 $< 50\%$ face ao normal, com pré-broncodilatador. O FEV1 médio pós-broncodilatador para a inclusão nos estudos foi de 42% do normal previsto. O número médio de exacerbações por ano (como definidas anteriormente) foi significativamente reduzido com a budesonida/formoterol, comparativamente ao tratamento com formoterol isoladamente ou placebo (frequência média de 1,4 comparada com 1,8-1,9 no grupo do placebo/formoterol). O número médio de dias a utilizar corticosteroides orais/doente, durante os 12 meses, foi ligeiramente reduzido no grupo budesonida/formoterol (7-8 dias/doente/ano comparativamente com 11-12 e 9-12 dias nos grupos do placebo e formoterol, respetivamente). Para alterações nos parâmetros da função pulmonar, tais como a FEV1, a budesonida/formoterol não foi superior em relação ao tratamento com formoterol isoladamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Gibiter Easyhaler e Symbicort Turbuhaler, associação de dose fixa de budesonida e formoterol demonstraram ser bioequivalentes em termos de exposição sistémica total e exposição através dos pulmões. Symbicort Turbuhaler, associação de dose fixa de budesonida e formoterol e os monoproductos correspondentes demonstraram ser bioequivalentes em termos da exposição sistémica da budesonida e de formoterol, respetivamente. Apesar disto, um pequeno aumento na supressão do cortisol foi observado após administração da associação de dose fixa, em

comparação com os monoproductos. Considera-se que a diferença não tem impacto na segurança clínica.

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol.

Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol sob a forma de monoproductos ou como associação de dose fixa. Relativamente à budesonida, a AUC foi ligeiramente mais elevada, a taxa de absorção mais rápida e a concentração plasmática máxima mais alta após a administração da associação fixa.

Relativamente ao formoterol, a concentração plasmática máxima foi semelhante após a administração da associação fixa. A budesonida inalada é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação. Em estudos realizados, a deposição pulmonar média de budesonida após a inalação pelo inalador de pó variou entre 32% e 44% da dose libertada. A biodisponibilidade sistémica é de aproximadamente 49% da dose libertada. Em crianças com idades entre os 6 e os 16 anos de idade a deposição nos pulmões encontra-se na mesma gama que em adultos com a mesma dose. As concentrações plasmáticas resultantes não foram determinadas.

O formoterol inalado é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 10 minutos após a inalação. Em estudos realizados, a deposição pulmonar média de formoterol após a inalação pelo inalador de pó variou entre 28% e 49% da dose libertada. A biodisponibilidade sistémica é de aproximadamente 61% da dose libertada.

Distribuição e biotransformação

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% com o formoterol e de 90% com a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 l/kg para o formoterol e de 3 l/kg para a budesonida. O formoterol é inativado por reações de conjugação (são formados metabolitos ativos O-desmetilados e desformilados, mas estes são considerados essencialmente como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma biotransformação de grau elevado (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado, em metabolitos com uma reduzida atividade glucocorticosteroide. A atividade glucocorticosteroide dos principais metabolitos, 6-beta-hidroxi-budesonida e 16-alfa-hidroxi-prednisolona, é inferior a 1% da atividade da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocação entre o formoterol e a budesonida.

Eliminação

A maior parte de uma dose de formoterol é transformada por metabolismo hepático seguida de eliminação renal. Após a inalação, 8% a 13% da dose libertada de formoterol é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol possui uma elevada depuração sistémica (cerca de 1,4 l/min) e a sua semivida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisado pela enzima CYP3A4. Os metabolitos da budesonida são eliminados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas quantidades negligenciáveis de budesonida inalterada foram detetadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistémica

(cerca de 1,2 l/min.) e a sua semivida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A farmacocinética de budesonida ou formoterol em crianças e doentes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e formoterol poderá ser aumentada em doentes com doença hepática.

Linearidade/não linearidade

A exposição sistémica à budesonida e formoterol está linearmente correlacionada com a dose administrada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade observada em estudos com animais realizados com budesonida e formoterol, administrados em associação ou separadamente, traduziu-se por efeitos decorrentes de atividade farmacológica exagerada.

Foi demonstrado em estudos de reprodução animal que os corticosteroides, como a budesonida, induzem malformações (fenda palatina, malformações esqueléticas). No entanto, estes resultados obtidos na experimentação animal não parecem ser relevantes para os humanos nas doses recomendadas. Os estudos de reprodução animal realizados com formoterol demonstraram uma ligeira redução da fertilidade nos ratos macho submetidos a exposições sistémicas elevadas e perdas de implantação, assim como diminuição da sobrevivência pós-natal inicial e do peso à nascença com exposições sistémicas consideravelmente superiores às atingidas durante a utilização clínica. Contudo, estes resultados obtidos na experimentação animal não parecem ser relevantes para os humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada (contém proteínas do leite).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Enquanto embalado para venda: 2 anos.

Após abertura inicial do saco laminado: 4 meses. Não conservar acima de 25° C e proteger da humidade.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Para precauções de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador de pó multidose consiste em sete partes de plástico e uma mola de aço inoxidável. Os materiais de plástico do inalador são: polibutileno tereftalato, polietileno de baixa densidade, policarbonato, estireno butadieno, polipropileno. O inalador é fechado num saco laminado e embalado com ou sem tampa de proteção (polipropileno e elastómero termoplástico) numa caixa de cartão.

Embalagens:

Gibiter Easyhaler 160/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação:

60 doses

60 doses + tampa de proteção

120 doses

120 doses + tampa de proteção

180 doses (3 x 60 doses)

360 doses (3 x 120 doses)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5617352 - Inalador - 1 unidade - 60 doses

N.º de registo: 5617360 - Inalador - 1 unidade - 120 doses

N.º de registo: 5617378 - Inalador - 3 unidades - 180 doses

N.º de registo: 5617402 - Inalador - 3 unidades - 360 doses

N.º de registo: 5621735 - Inalador - 1 unidade - 60 doses

N.º de registo: 5621743 - Inalador - 1 unidade - 120 doses

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de setembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04 de setembro de 2020