ANSM - Mis à jour le : 14/08/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/dose, poudre pour inhalation.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Budésonide..... 320 µg
Fumarate de formotérol dihydraté..... 9 µg

par dose

Chaque dose délivrée à l'embout buccal contient : budésonide, 320 microgrammes et fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes.

Avec le dispositif Easyhaler, la dose délivrée (sortant à l'extrémité de l'embout buccal du dispositif d'inhalation) contient une quantité de principes actifs similaire à celle contenue dans la dose mesurée à la sortie du réservoir de l'inhalateur (situé en amont de l'embout buccal).

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté, 7 600 microgrammes par dose délivrée

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en inhalateur-doseur (Easyhaler).

Poudre blanche à jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ASTHME

GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/dose est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association d'un corticoïde inhalé et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande.

ou

- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO)

GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/dose est indiqué chez l'adulte (à partir de 18 ans) en traitement symptomatique chez les patients présentant une BPCO avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) post-bronchodilatateur 70 % de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur (voir aussi rubrique 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

ASTHME

GIBITER EASYHALER n'est pas indiqué en traitement initial de l'asthme.

La posologie est individuelle et le dosage utilisé de GIBITER EASYHALER sera adapté en fonction de la sévérité de la maladie.

Que ce soit à l'initiation du traitement ou pendant la phase d'adaptation de la dose d'entretien, si les dosages disponibles de l'association fixe de GIBITER EASYHALER ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, les doses adaptées de bêta-2-agonistes et/ou de corticoïdes devront être administrées avec des spécialités séparées contenant chacun des principes actifs.

Posologie préconisée :

Adultes (18 ans et plus) : 1 inhalation 2 fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter 2 inhalations 2 fois par jour.

Adolescents (12-17 ans) : 1 inhalation 2 fois par jour.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes de l'asthme.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit de GIBITER EASYHALER reste adapté pour un traitement optimal du patient. Lorsque le contrôle des symptômes est maintenu avec la dose recommandée la plus faible, l'administration d'un corticoïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec 2 prises quotidiennes, un rythme d'administration en 1 prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 adrénergique longue durée d'action en association avec un corticoïde inhalé pour le contrôle des symptômes.

Une augmentation de l'utilisation du bronchodilatateur d'action rapide pour soulager les symptômes aigus d'asthme est le signe d'une déstabilisation de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement.

Enfants *(6 ans et plus)* : un dosage plus faible (80 microgrammes/4,5 microgrammes/dose) est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans.

Enfants *de moins de 6 ans* : comme seules des données limitées sont disponibles, GIBITER EASYHALER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/dose doit être utilisé exclusivement comme traitement d'entretien. Des dosages plus faibles (160 microgrammes/4,5 microgrammes/ dose et 80 microgrammes/4,5 microgrammes/dose) sont disponibles pour être utilisés à la fois pour le traitement d'entretien régulier de l'asthme et pour le traitement des symptômes aigus d'asthme.

BPCO:

Posologie préconisée :

Adultes : 1 inhalation deux fois par jour.

Informations générales

Populations spécifiques :

Sujets âgés : pas de recommandation posologique spécifique.

Insuffisance hépatique ou rénale: aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de GIBITER EASYHALER chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux. Compte tenu de l'élimination principalement par métabolisme hépatique du budésonide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systémique est attendue chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère.

Mode d'administration

Voie inhalée exclusivement

Instructions pour une utilisation correcte de l'inhalateur de GIBITER EASYHALER:

L'inhalateur est activé par l'inspiration. La poudre contenue dans le récipient est délivrée jusque dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal.

Il est important de recommander aux patients de:

- lire attentivement les instructions d'utilisation contenues dans la notice fournie avec chaque inhalateur GIBITER EASYHALER.

- bien agiter et actionner l'inhalateur avant chaque inhalation.

- inspirer à fond au travers de l'embout buccal pour assurer la diffusion optimale de la poudre jusqu'au poumon.

- ne jamais expirer dans l'embout buccal, ce qui entraînerait une réduction de la dose délivrée. Si cela se produit, le patient devra tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main pour vider la poudre puis renouveler la procédure d'administration.

- ne jamais actionner le dispositif plus d'une fois sans inhaler la poudre. Si cela se produit, le patient devra tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main pour vider la poudre puis renouveler la procédure d'administration.

- toujours remettre en place le capuchon anti-poussière sur l'embout buccal (et fermer le couvercle de protection le cas échéant) après chaque utilisation pour éviter tout actionnement accidentel du dispositif; ce qui pourrait entraîner un surdosage ou un sous-dosage lors de l'utilisation suivante.

- se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations qui correspondent à l'administration régulière du produit en traitement d'entretien afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. En cas de candidose oropharyngée, les patients devront également se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation supplémentaire prise à la demande pour soulager les symptômes aigus de l'asthme.

- nettoyer régulièrement l'embout buccal avec un chiffon sec. Ne pas nettoyer l'embout buccal avec de l'eau car l'humidité peut dégrader la poudre.

- remplacer l'inhalateur GIBITER EASYHALER lorsque le compteur affiche zéro, même si de la poudre est encore visible dans l'inhalateur.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (présence de lactose qui peut contenir des petites quantités de protéines de lait).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant l'arrêt du traitement, les doses devront être diminuées progressivement; le traitement ne devant pas être arrêté brutalement.

Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par GIBITER EASYHALER ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de GIBITER EASYHALER, la conduite thérapeutique devra être réévaluée (voir rubrique 4.2). Une augmentation de l'utilisation du bronchodilatateur d'action rapide pour soulager les symptômes aigus d'asthme est le signe d'une déstabilisation de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement.

Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme ou de BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec éventuellement une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur de secours.

Il conviendra de rappeler aux patients qu'ils doivent prendre la dose d'entretien régulièrement en respectant la prescription médicale, même en l'absence de symptômes.

Dès que les symptômes de l'asthme sont bien contrôlés, une diminution progressive de la dose de GIBITER EASYHALER doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la phase de réduction du traitement. La dose minimale efficace de GIBITER EASYHALER doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Le traitement par GIBITER EASYHALER ne doit pas être initié pendant une exacerbation, une aggravation significative ou une détérioration aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement par GIBITER EASYHALER. Il convient d'informer les patients de la nécessité de consulter un médecin tout en poursuivant leur traitement si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent.

Aucune étude clinique n'est disponible avec l'association budésonide/formotérol chez les patients présentant une BPCO et un VEMS pré-bronchodilatateur > 50 % de la valeur prédite et un VEMS post-bronchodilatateur 70 % de la valeur prédite (voir rubrique 5.1).

Comme avec d'autres traitements administrés par voie inhalée, une augmentation des sibilants bronchiques et de la dyspnée juste après l'administration du produit traduit un bronchospasme paradoxal qui doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement par GIBITER EASYHALER. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les traitements alternatifs. Le bronchospasme paradoxal sera traité immédiatement par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide (voir rubrique 4.8).

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable avec la corticothérapie inhalée qu'avec la corticothérapie par voie systémique. Les effets systémiques possibles incluent un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les

adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et, plus rarement, des troubles psychologiques et comportementaux, notamment hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant) (voir rubrique 4.8).

Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel survenant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, qui sont des troubles rapportés avec l'administration de corticoïdes par voie systémique ou locale.

L'effet potentiel de la corticothérapie sur la densité minérale osseuse, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses, doit être pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque associés d'ostéoporose. Des études long terme conduites chez des enfants recevant des doses quotidiennes moyennes de 400 µg ou chez des adultes recevant des doses quotidiennes de 800 µg de budésonide par voie inhalée n'ont pas montré d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse. Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets de doses plus élevées.

En cas de suspicion d’inhibition de la fonction surrénalienne en relation avec une corticothérapie préalable par voie systémique, une attention particulière sera portée lors de la mise en route d’un traitement par GIBITER EASYHALER.

L’administration de budésonide par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour le traitement des symptômes de l’asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'insuffisance surrénale qui peut persister longtemps lors du sevrage des patients notamment corticodépendants traités préalablement par une corticothérapie orale. Dans ces situations, la fonction de l’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) doit être surveillée régulièrement.

Le traitement prolongé par corticoïdes inhalés à fortes doses, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne cliniquement significative. Une corticothérapie orale de supplémentation devra être envisagée dans les périodes de stress, en cas d'infection sévère ou de chirurgie programmée.

La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë. Celle-ci peut se manifester par des symptômes atypiques, tels que: anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, troubles de la conscience, convulsions, hypotension et hypoglycémie.

La corticothérapie orale de supplémentation et le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être interrompus brutalement.

La corticothérapie par voie inhalée exerce une activité corticoïdes moins importante que la corticothérapie systémique. Lors du relais de la corticothérapie orale par GIBITER EASYHALER peuvent apparaitre des symptômes évocateurs d'allergie ou d'arthrite tels qu'une rhinite, un eczéma, des myalgies et/ou des arthralgies. Un traitement adapté sera envisagé. Dans de rares cas, des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements peuvent être observés et doivent faire suspecter une insuffisance cortico-surrénalienne. Il peut être nécessaire d’augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux.

Afin de réduire le risque de candidose oropharyngée (voir rubrique 4.8), il sera recommandé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque prise du traitement d'entretien.

L'administration concomitante d'itraconazole, de ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre l'administration des médicaments doit être aussi long que possible.

GIBITER EASYHALER doit être administré avec précaution chez les patients présentant les pathologies suivantes: thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension

artérielle sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires sévères, tels que cardiopathie ischémique, tachyarythmies ou insuffisance cardiaque sévère.

La prudence est requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol peut lui-même provoquer un allongement de l'intervalle QTc.

Le bénéfice de la corticothérapie inhalée et sa posologie devront être réévalués en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente ou d'infections respiratoires fongiques ou virales.

Des doses élevées d'agonistes des récepteurs ?2 adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie potentiellement grave. L'administration concomitante de bêta-2 adrénergiques avec des médicaments hypokaliémiants ou pouvant potentialiser cet effet, tels que les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques, peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée chez les patients ayant un asthme instable et une utilisation variable de bronchodilatateurs "à la demande" pour traiter des symptômes aigus, car le risque associé peut être majoré par l'hypoxémie au cours d'un épisode aigu d'asthme sévère ou par toutes les situations susceptibles d'induire une hypokaliémie. Dans ces cas, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Comme avec tous les bêta-2 agonistes, des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent être justifiés chez les patients diabétiques.

Pneumonie chez les patients présentant une BPCO

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticoïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant quant au risque de développer une pneumonie chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie chez les patients présentant une BPCO.

GIBITER EASYHALER contient environ 8 mg de lactose par dose. Les faibles quantités administrées n'ont en général pas de conséquence chez les personnes intolérantes au lactose. Le lactose présent en tant qu'excipient peut néanmoins contenir des protéines de lait en faible quantité pouvant entraîner des réactions allergiques.

Population pédiatrique

La croissance des enfants recevant une corticothérapie au long cours devra être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué afin, si possible, de réduire les doses du corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle des symptômes d'asthme. Le bénéfice attendu de la corticothérapie devra être soigneusement évalué en tenant compte du risque possible d'inhibition de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumo-pédiatre peut être requis.

Des données limitées, issues d'études cliniques à long terme, semblent indiquer que la plupart des enfants et des adolescents traités par budésonide en inhalation atteindront leur taille adulte attendue. Toutefois, une réduction initiale, limitée mais transitoire, de la croissance (de l'ordre de 1 cm) a été observée, survenant généralement pendant la première année de traitement.

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

Interactions pharmacocinétiques

Les inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que: kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone, cobicistat et inhibiteurs de la protéase du VIH) peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques de budésonide. L'administration concomitante doit être évitée. Si ces traitements ne peuvent être évités, l'intervalle de temps entre l'administration des médicaments doit être le plus long possible (voir rubrique 4.4).

Le kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, administré à la dose quotidienne de 200 mg, a entraîné une augmentation de 6 fois, en moyenne, des concentrations plasmatiques du budésonide administré par voie orale (dose unique de 3 mg). Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration a été, en moyenne, multipliée seulement par 3, ce qui suggère qu'une administration en respectant un intervalle de temps permet de réduire l'augmentation des concentrations plasmatiques de budésonide. Les données limitées disponibles avec le budésonide inhalé administré à des doses élevées (dose unique de 1 000 µg) ont mis en évidence une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de budésonide (augmentation d'un facteur 4 en moyenne) lors de l'administration concomitante d'itraconazole, à la dose de 200 mg une fois par jour.

Une augmentation du risque d'effets indésirables systémiques est attendue avec l'administration concomitante de cobicistat. L'association de budésonide avec des produits contenant du cobicistat doit donc être évitée, sauf si le bénéfice attendu avec la corticothérapie est supérieur au risque d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Dans ce cas, une surveillance accrue des effets indésirables des corticoïdes est nécessaire.

Interactions pharmacodynamiques

Les inhibiteurs bêta-adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'activité du formotérol. Sauf en cas de nécessité absolue, l'administration concomitante de GIBITER EASYHALER avec les inhibiteurs bêta-adrénergiques (y compris en collyres) n'est pas recommandée.

Un traitement concomitant avec la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les anti-histaminiques (terfénadine) et les antidépresseurs tricycliques peut prolonger l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.

De plus, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent diminuer la tolérance cardiaque envers les ?2 adrénergiques.

L'administration concomitante des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris les produits exerçant une activité similaire tels que la furazolidone et la procarbazine, peut favoriser les poussées hypertensives.

Le risque d'arythmie est augmenté en cas d'anesthésie concomitante par hydrocarbures halogénées.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques ou anticholinergiques peut potentialiser l'effet bronchodilatateur.

L'hypokaliémie favorise le risque d'arythmies chez les patients traités par glycosides digitaliques.

L'hypokaliémie peut être entraînée par un traitement par bêta-2 agoniste et peut être potentialisée par un traitement concomitant avec des dérivés de la xanthine, des corticoïdes et des diurétiques (voir rubrique 4.4).

Il n'a pas été observé d'interaction entre le budésonide et le formotérol et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme.

Populations pédiatriques

Les études d’interaction n’ont été réalisées que chez l’adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'étude clinique évaluant les effets de GIBITER EASYHALER ou d'un traitement associant formotérol et budésonide chez les femmes enceintes. Les données issues d'une étude du développement embryonnaire et fœtal chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effets spécifiques liés à l'association de formotérol et de budésonide.

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans des études de la reproduction conduites chez l'animal, le formotérol a provoqué des effets indésirables à des niveaux d'exposition systémique très élevés (voir rubrique 5.3).

Les données portant sur environ 2 000 grossesses exposées indiquent l'absence d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Les études animales ont mis en évidence l'apparition de malformations avec les glucocorticoïdes (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces observations pour l'homme aux doses préconisées n'est pas établie.

Des études conduites chez l'animal avec de fortes doses de glucocorticoïdes administrés en période prénatale ont mis en évidence une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine, d'atteintes cardiovasculaires à l'âge adulte et des modifications irréversibles de la densité en récepteurs aux glucocorticoïdes, de la recapture des neurotransmetteurs et du comportement avec des expositions systémiques inférieures à celles obtenues aux doses tératogènes.

GIBITER EASYHALER ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques potentiels. Il conviendra d'utiliser la dose efficace de budésonide la plus faible possible nécessaire au contrôle de l'asthme.

Allaitement

Le budésonide passe dans le lait maternel. Cependant, à des doses thérapeutiques, aucun effet n'est attendu pour l'enfant allaité. Le passage du formotérol dans le lait maternel n'est pas connu. Chez le rat, de petites quantités de formotérol ont été détectées dans le lait maternel. L'administration de GIBITER EASYHALER chez la femme qui allaite ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour l'enfant.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité. Des études de la reproduction chez l'animal menées avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité chez les rats mâles avec des expositions systémiques élevées (voir rubrique 5.3).

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

GIBITER EASYHALER n'a aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables de GIBITER EASYHALER sont ceux susceptibles de survenir avec chacune des substances actives qu'il contient : budésonide et formotérol. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des effets indésirables après administration concomitante des deux composés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets indésirables connus des ?2 agonistes, tels que tremblements et palpitations. Ces effets indésirables sont en général

d'intensité légère et disparaissent le plus souvent rapidement après quelques jours de traitement.

Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence de survenue est définie comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000) et très rare (1/10 000).

Tableau 1

Classe d'organe	Fréquence	Événement indésirable médicamenteux
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée, pneumonie (chez les patients présentant une BPCO)
Troubles du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, tels que exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angiœdème et réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens	Très rare	Syndrome de Cushing, inhibition surrénalienne, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Troubles psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, trouble du comportement (principalement chez l'enfant)
Troubles du système nerveux	Fréquent	Céphalées, tremblement
	Peu fréquent	Sensations d'étourdissements
	Très rare	Dysgueusie
Troubles oculaires	Peu fréquent	Vision trouble (voir rubrique 4.4)
	Très rare	Cataracte et glaucome
Troubles cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Troubles du rythme cardiaque, tels que fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angor, allongement de l'intervalle QTc
Troubles vasculaires	Très rare	Variations de la pression artérielle
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Légère irritation de la gorge, toux, dysphonie, y compris l'enrouement
	Rare	Bronchospasme

Classe d'organe	Fréquence	Événement indésirable médicamenteux
Troubles gastro-intestinaux	Peu fréquent	Nausées
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Ecchymoses
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires

La candidose oropharyngée est liée au dépôt du budésonide. Il convient de recommander au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque prise du traitement de fond afin de réduire le risque. Les candidoses oropharyngées peuvent en général être traitées par antifongique locaux sans qu'il soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Si une candidose oropharyngée survient, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après les inhalations prises en cas de besoin.

Comme avec d'autres traitements par voie inhalée, un bronchospasme peut survenir, très rarement (moins de 1 personne sur 10 000), se manifestant par une augmentation des sibilants bronchiques et de la dyspnée immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal devra être immédiatement traité par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Le traitement par GIBITER EASYHALER sera interrompu immédiatement et la conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques (voir rubrique 4.4).

La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets est moins probable qu'au cours d'une corticothérapie par voie orale. Les effets systémiques possibles sont: syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome. Une augmentation du risque d'infection et une diminution de la capacité d'adaptation au stress sont également possibles. Les effets semblent dépendants de la dose administrée, de la durée d'exposition, de l'effet cumulé avec une corticothérapie associée ou antérieure et à une sensibilité individuelle.

Un traitement par bêta-2 agoniste peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, des acides gras libres, du glycérol et des corps cétoniques.

Population pédiatrique

Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants recevant une corticothérapie inhalée au long cours (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Les effets attendus lors d'un surdosage en formotérol correspondent à une exacerbation de l'activité agoniste des récepteurs ?2 adrénergiques, tels que tremblement, céphalées, palpitations. Les symptômes rapportés dans le cadre de cas isolés sont : tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmies, nausées et vomissements. Une surveillance clinique et un traitement symptomatique sont préconisés. L'administration de 90 microgrammes de formotérol sur une période de 3 heures à des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas entraîné d'effet délétère cliniquement significatif.

Il n'est pas attendu d'effets délétères cliniquement significatifs en cas de surdosage aigu de budésonide, même à des doses excessives. En cas d'utilisation chronique à des doses excessives, les effets systémiques des glucocorticoïdes peuvent apparaître, tels que hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne.

Si le traitement par GIBITER EASYHALER doit être arrêté en raison d'une dose trop importante de formotérol, il convient d'envisager un traitement adapté par corticoïde inhalé seul.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes : adrénergiques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments, à l'exclusion des anticholinergiques, code ATC : R03AK07.

Mécanisme d’action et effets pharmacodynamiques

Les substances actives de GIBITER EASYHALER sont le formotérol et le budésonide, dont les mécanismes d’action diffèrent. Il résulte de leur association un effet additif en termes de réduction des exacerbations de l'asthme.

Le mécanisme d'action de chacun des principes actifs est décrit ci-après.

Budésonide

Le budésonide est un glucocorticoïde qui, administré par voie inhalée, exerce un effet anti-inflammatoire local dose-dépendant, entraînant une réduction des symptômes et du nombre d'exacerbations d'asthme. Le budésonide administré par voie inhalée induit des effets indésirables moins sévères que les corticoïdes administrés par voie systémique. Le mécanisme d'action exact à l'origine de l'activité antiinflammatoire exercée par les glucocorticoïdes n'est pas connu.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs ?2 adrénergiques qui, administré par voie inhalée, entraîne une relaxation rapide et durable du muscle lisse bronchique chez les patients présentant une broncho-constriction réversible. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et débute 1 à 3 minutes après l'administration. La durée de l'effet est d'au moins 12 heures après une seule dose.

Efficacité et sécurité clinique (sauf mention spécifique, les essais cliniques décrits ci-dessous n’ont pas été réalisés avec GIBITER EASYHALER)

ASTHME

Efficacité clinique pour le traitement d'entretien par budésonide/formotérol

Données d'efficacité clinique concernant le traitement régulier d'entretien de l'asthme par budésonide/formotérol

Au cours des essais cliniques réalisés chez l'adulte, il a été mis en évidence une amélioration du contrôle de l'asthme et de la fonction respiratoire ainsi qu'une réduction des exacerbations lorsque le formotérol était ajouté au traitement par budésonide.

Dans deux études de 12 semaines, l'effet de l'association budésonide/formotérol sur la fonction respiratoire était identique à celui d'un traitement associant budésonide et formotérol administrés séparément, et supérieur à celui d'un traitement par budésonide seul. Dans tous les groupes de patients comparés, un bêta-2 mimétique de courte durée d'action était utilisé à la demande. Il n'a été pas observé d'épuisement de l'effet thérapeutique du traitement au cours du temps.

Une étude randomisée, en double aveugle, incluant 72 adultes asthmatiques âgés de 18 à 70 ans, a comparé l'efficacité de l'association budésonide/formotérol Easyhaler à celle de Symbicort Turbuhaler après l'administration d'une dose unique. Les patients inclus présentaient un asthme stable avec un contrôle sub-optimal. La moyenne des VEMS était de 1,92 L (soit 62 % de la valeur prédite). L'étude comparait l'administration d'une dose de formoterol de 9 µg et de 36 µg (soit 1 et 4 inhalations avec le dosage 320/9 µg). La différence observée entre les 2 groupes sur le critère principal qui était le VEMS moyen sur 12 heures, n'était pas significative. À la dose la plus faible, la différence entre les traitements (Easyhaler - Turbuhaler) était de 0,013 L (IC 95 %: -0,047 ; 0,073 L) et, à la dose la plus élevée, elle était de -0,028 L (IC 95 % : -0,087 ; 0,032 L). Au vu des résultats de l'étude l'efficacité bronchodilatatrice était considérée équivalente entre l'association budésonide/formotérol Easyhaler et Symbicort Turbuhaler.

Deux études pédiatriques de 12 semaines ont été réalisées, au cours desquelles un total de 265 enfants de 6 à 11 ans ont reçu un traitement d'entretien avec l'association budésonide/formotérol (2 inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/dose 2 fois par jour) et ont utilisé un agoniste des récepteurs bêta-2 adrénergiques "à la demande". Dans les deux études, la fonction respiratoire a été améliorée et le traitement a été bien toléré, comparativement aux groupes traités par budésonide seul à la dose correspondante.

BPCO

Deux études de 12 mois ont évalué l’effet sur la fonction pulmonaire et la fréquence des exacerbations (définies par la prise de corticoïdes oraux et/ou la prise d’antibiotiques et/ou des hospitalisations) chez des patients souffrant de BPCO modérée à sévère. Le critère d’inclusion pour les 2 études était un VEMS pré-bronchodilatateur 50% de la valeur théorique. Le VEMS médian à l’inclusion dans les essais était de 42 % (exprimé en pourcentage de la valeur théorique). Le nombre moyen d’exacerbations par an (comme défini plus haut) était significativement réduit avec l’association budésonide/formotérol, par rapport au formotérol seul ou au placebo (fréquence moyenne de 1,4 contre 1,8-1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Au cours des 12 mois, le nombre moyen de jours de traitement par corticoïdes oraux/patient était légèrement diminué dans le groupe budésonide/formotérol (7-8 jours/patient/an) par rapport au groupe placebo (11-12 jours/patient/an) et au groupe formotérol (9-12 jours/patient/an). En ce qui concerne les changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire, comme le VEMS, l’association budésonide/formotérol ne s’est pas révélée supérieure au formotérol seul.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La bioéquivalence a été établie entre les associations fixes budésonide/formotérol GIBITER EASYHALER et Symbicort Turbuhaler en termes d'exposition systémique totale et pulmonaire. La bioéquivalence a été établie en termes d'exposition systémique au budésonide et au formotérol, entre l'association fixe Symbicort Turbuhaler et chacun des principes actifs budésonide et formotérol administrés séparément. Néanmoins, une légère augmentation de

l'inhibition de la fonction corticotrope a été observée après administration de l'association fixe, comparativement à l'administration de chaque substance individuellement. Cette différence a été considérée comme n'ayant pas de retentissement clinique sur le plan de la tolérance.

Il n'a pas été mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le budésonide et le formotérol. Les paramètres pharmacocinétiques de chacune des substances actives ont été comparables après administration de budésonide et de formotérol seuls ou avec l'association fixe. Pour le budésonide, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) a été légèrement supérieure, l'absorption plus rapide et la concentration plasmatique maximale (Cmax) plus élevée après administration de l'association fixe. Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale a été similaire après administration de l'association fixe. Le budésonide inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen de budésonide après inhalation avec l'inhalateur de poudre a été de 32 % à 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Le dépôt pulmonaire chez l'enfant de 6 à 16 ans est du même ordre que celui observé chez l'adulte pour une même dose administrée. Les concentrations plasmatiques atteintes n'ont pas été déterminées.

Le formotérol inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 10 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen de formotérol après inhalation avec l'inhalateur de poudre a été de 28 % à 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.

Distribution et biotransformation

La liaison aux protéines plasmatiques est de 50% pour le formotérol et de 90% pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et de 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est métabolisé par conjugaison en métabolites O-déméthylés et déformylés retrouvés principalement sous forme de conjugués inactifs. Le budésonide subit un effet de premier passage hépatique important (? 90 %), résultant en la formation de métabolites présentant une faible activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des métabolites majeurs, le 6-bêta-hydroxy-budésonide et le 16-alfa-hydroxy-prednisolone, est inférieure à 1 % de celle du budésonide. Les données disponibles ne suggèrent pas l'existence d'interactions au niveau du métabolisme ou de la liaison aux protéines plasmatiques entre le formotérol et le budésonide.

Élimination

Le formotérol subit un métabolisme hépatique important, et est ensuite éliminée par voie urinaire. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol est excrétée sous forme non métabolisée dans l'urine. La clairance systémique du formotérol est élevée (environ 1,4 l/min) et sa demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures.

Le budésonide est éliminé par métabolisme, catalysé principalement par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans l'urine sous forme conjuguée ou sous forme inchangée. Le budésonide est retrouvé sous forme inchangée en quantité négligeable dans les urines. La clairance systémique du budésonide est élevée (environ 1,2 l/min) et sa demi-vie d'élimination plasmatique après administration par voie intraveineuse est de 4 heures en moyenne.

Les données pharmacocinétiques du formotérol et du budésonide chez les enfants et les insuffisants rénaux ne sont pas connues. L'exposition au budésonide et au formotérol peut augmenter chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du budésonide et du formotérol est linéaire aux doses thérapeutiques.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La bioéquivalence entre GIBITER EASYHALER et une autre spécialité à base d'une association fixe de formotérol et de budésonide a été établie en termes d'exposition systémique totale et pulmonaire par des études de pharmacocinétiques réalisées avec et sans ingestion de charbon actif.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité observée dans les études animales avec le budésonide et le formotérol administrés en association ou séparément se caractérise par des effets associés à une exacerbation de l'activité pharmacologique.

Dans les études de la reproduction conduites chez l'animal, les corticoïdes, comme le budésonide, ont entrainé des malformations (fente palatine, malformations squelettiques). Cependant, ces résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ne semblent pas pertinents pour l'homme aux doses thérapeutiques. Des études de la reproduction menées chez l'animal avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité des rats mâles avec une exposition systémique élevée et des pertes d'implantation ainsi qu'une réduction de la survie post-natale précoce et du poids de naissance, pour des expositions systémiques très supérieures à celles atteintes lors de l'utilisation clinique. Cependant, ces résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ne semblent pas pertinents chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté (contient des protéines de lait).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Dans l'emballage d'origine : 2 ans.

Après première ouverture du sachet plastifié : 4 mois. Conserver à une température ne dépassant pas les 25°C et à l’abri de l’humidité.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur de poudre multidoses comporte sept éléments en plastique et un ressort en acier inoxydable. Les matériaux plastiques de l'inhalateur sont le téréphtalate de polybutylène, le polyéthylène basse densité, le polycarbonate, le styrène, le butadiène, le polypropylène. L'inhalateur est présenté dans un sachet plastifié scellé et emballé avec ou sans couvercle de

protection (polypropylène et élastomère thermoplastique) dans une boîte en carton.

Conditionnements :

GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/dose, poudre pour inhalation :
60 doses
60 doses + couvercle de protection
180 doses (3 x 60 doses)
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.
1 AVENUE DE LA GARE
1611 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

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

- 34009 300 932 4 5 : Inhalateur-doseur (Easyhaler) de 60 doses
- 34009 300 932 5 2 : Inhalateur-doseur (Easyhaler) de 60 doses avec couvercle de protection
- 34009 302 211 9 8 : Inhalateur-doseur (Easyhaler) de 60 doses. Boîte de 3 inhalateurs

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I