



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-3077-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 29 de Abril de 2021

Referencia: 1-0047-2001-000456-20-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000456-20-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ASTRAZENECA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/03/2021 16:45:14 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-2021-04011210.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BREZTRI AEROSPHERE y nombre/s genérico/s BUDESONIDA - GLICOPIRRONIO BROMURO - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 21/12/2020 17:42:41, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 02/11/2020 12:22:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION09.PDF / 0 - 21/12/2020 17:42:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION11.PDF / 0 - 21/12/2020 17:42:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION12.PDF / 0 - 21/12/2020 17:42:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION13.PDF / 0 - 21/12/2020 17:42:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 21/12/2020 17:42:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 21/12/2020 17:42:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION10.PDF / 0 - 21/12/2020 17:42:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION11.PDF / 0 - 21/12/2020 17:42:41.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ASTRAZENECA S.A., deberá cumplir con el informe periódico del

Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000456-20-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.04.29 15:30:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

BREZTRI®

AEROSPHERE®

(Budesonida/ Glicopirronio Bromuro /Fumarato de formoterol dihidrato)

Aerosol para inhalar

160 mcg/ 9,0 mcg/ 5,0 mcg

120 inhalaciones

Venta bajo receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN: Principios Activos: Cada dosis liberada contiene Budesonida 160 mcg, Glicopirronio Bromuro 9.0 mcg (Como Glicopirronio 7.2 mcg), Formoterol Fumarato dihidrato 5,0 mcg (como Formoterol Fumarato 4.8 mcg). Excipientes: Partículas porosas (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e Hidrato de Cloruro de calcio), 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C. Una vez abierto el envase, conservar en lugar seco. Lavar el aplicador 1 vez a la semana.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y Acondicionado en: AstraZeneca Dunkeque Production, 224 Avenue de La Dordogne, Dunkerque 59640-AZDP , Francia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julian Fiori- Farmacéutico

BREZTRI® y AEROSPHERE® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vence:

AstraZeneca 


anmat

FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

(Etiqueta aluminio)

BREZTRI®

AEROSPHERE®

(Budesonida/ Glicopirronio Bromuro / Fumarato de formoterol dihidrato)

Aerosol para inhalar

160 mcg/9,0 mcg/5,0 mcg

56 inhalaciones

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN: Principios Activos: Cada dosis liberada contiene Budesónida 160 mcg, Glicopirronio Bromuro 9,0 mcg (Como Glicopirronio 7,2 mcg), Formoterol Fumarato hidrato 5,0 mcg (como Formoterol Fumarato 4.8 mcg). Excipientes: Partículas porosas (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e Hidrato de Cloruro de calcio), 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C
Una vez abierto el envase, conservar en lugar seco. Lavar el aplicador 1 vez a la semana.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BREZTRI® y AEROSPHERE® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Certificado N° XX.XXX

Industria Francesa

Lote N°

Vence:

AstraZeneca 


anmat

FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

(Etiqueta aluminio)

BREZTRI®

AEROSPHERE®

(Budesonida/ Glicopirronio Bromuro / Fumarato de formoterol dihidrato)

Aerosol para inhalar

160 mcg/9,0 mcg/5,0 mcg

120 inhalaciones

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN: Principios Activos: Cada dosis liberada contiene Budesónida 160 mcg, Glicopirronio Bromuro 9.0 mcg (Como Glicopirronio 7,2 mcg), Formoterol Fumarato hidrato 5,0 mcg (como Formoterol Fumarato 4.8 mcg). Excipientes: Partículas porosas (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e Hidrato de Cloruro de calcio), 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C
Una vez abierto el envase, conservar en lugar seco. Lavar el aplicador 1 vez a la semana.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BREZTRI® y AEROSPHERE® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Certificado N° XX.XXX

Industria Francesa

Lote N°

Vence:

AstraZeneca 


anmat

FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto

Información para el paciente

BREZTRI® AEROSPHERE®
Budesonida 160 mcg, Glicopirronio Bromuro 9,0 mcg,
Formoterol Fumarato dihidrato 5,0 mcg

Aerosol para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

Antes de empezar utilizar el medicamento lea detenidamente todo el prospecto.

- Conserve este prospecto, ya que podría necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted, no se lo dé a otras personas. Aunque presenten los mismos síntomas que los suyos, podría ser perjudicial.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **BREZTRI® AEROSPHERE®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **BREZTRI® AEROSPHERE®**
3. Cómo utilizar **BREZTRI® AEROSPHERE®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **BREZTRI® AEROSPHERE®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BREZTRI® AEROSPHERE® y para qué se utiliza

BREZTRI® AEROSPHERE® es un inhalador que se usa para pacientes adultos que tienen una enfermedad pulmonar llamada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **BREZTRI® AEROSPHERE®** se usa para facilitar la respiración y ayudar a prevenir el empeoramiento de los síntomas de EPOC (exacerbaciones). La EPOC es una enfermedad crónica de las vías aéreas del pulmón, causada generalmente por fumar cigarrillos. En la EPOC, los músculos que rodean las vías aéreas se estrechan y dificultan la respiración.

BREZTRI® AEROSPHERE® contiene tres principios activos llamados budesonida, glicopirronio y formoterol fumarato dihidrato.

- Budesonida pertenece a un grupo de medicamentos llamados corticosteroides y actúa disminuyendo y previniendo la inflamación pulmonar.
- Glicopirronio y formoterol fumarato dihidrato pertenecen a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores y actúan bloqueando el estrechamiento de los músculos pulmonares, lo que facilita la entrada y la salida de aire de los pulmones.

BREZTRI® AEROSPHERE® transporta en forma directa los principios activos dentro de los pulmones al inspirar. Si usa este medicamento dos veces al día, lo ayudará a disminuir los efectos de la EPOC en su vida cotidiana.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [®] [®] BREZTRI[®] AEROSPHERE[®]

No utilizar BREZTRI[®] AEROSPHERE[®] :

- Si es alérgico a budesonida, glicopirronio, formoterol fumarato dihidrato o a cualquiera de los ingredientes de **BREZTRI[®] AEROSPHERE[®]** .

Advertencias y precauciones

BREZTRI[®] AEROSPHERE[®] se usa como tratamiento crónico de mantenimiento de la EPOC. No use este medicamento para tratar las crisis agudas de falta de aire o sibilancias.

Dificultad respiratoria inmediata

Si inmediatamente después de usar **BREZTRI[®] AEROSPHERE[®]** ,tiene opresión en el pecho, sibilancias o dificultad respiratoria:

Interrumpa el uso de este medicamento y consulte de inmediato al médico, ya que podría tener una afección seria llamada broncoespasmo paradójico.

Consulte a su médico antes de usar **BREZTRI[®] AEROSPHERE[®]** :

- Si tiene presión arterial elevada o problemas cardíacos
- Si tiene diabetes
- Si tiene una infección pulmonar
- Si tiene problemas de la glándula tiroides
- Si tiene niveles de potasio bajos en su sangre
- Si tiene problemas de la próstata o alguna dificultad para orinar
- Si tiene un problema ocular llamado glaucoma de ángulo estrecho
- Si tiene problemas renales o hepáticos

Niños y adolescentes

BREZTRI[®] AEROSPHERE[®] no debe usarse en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Embarazo

Si está embarazada o si está intentando quedar embarazada, infórmele a su médico antes de usar **BREZTRI[®] AEROSPHERE[®]** .

Lactancia

Si está amamantando, informe a su médico antes de usar [®] **BREZTRI[®] AEROSPHERE[®]** .

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Es poco probable que este medicamento afecte su capacidad de conducir vehículos y usar maquinarias.

Recibir otros medicamentos

Informe a su médico si está recibiendo, si recibió en forma reciente o si pudiera recibir cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden afectar la eficacia de este medicamento o pueden aumentar la probabilidad de sufrir efectos secundarios. Estos incluyen:

- medicamentos llamados betabloqueantes (como atenolol o propranolol), utilizados para tratar la presión arterial elevada u otros problemas cardíacos, o para tratar el glaucoma (como timolol)
- ketoconazol o itraconazol, para tratar infecciones por hongos
- ritonavir o cobicistat, para tratar la infección por VIH
- medicamentos que disminuyen la cantidad de potasio en la sangre, como algunos diuréticos (medicamentos para orinar)
- otros medicamentos de acción prolongada similares a este medicamento que se usan para tratar los problemas respiratorios; por ejemplo, los que contienen tiotropio, ipratropio, aclidinio, umeclidinio o salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol o indacaterol. Si ya utiliza alguno de estos medicamentos, no use **BREZTRI® AEROSPHERE®**
- medicamentos que se usan para tratar problemas del ritmo cardíaco; por ejemplo, amiodarona

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico. No se recomienda el uso de estos medicamentos junto con **BREZTRI® AEROSPHERE®** .

3. Cómo se utiliza **BREZTRI® AEROSPHERE®**

Use siempre **BREZTRI® AEROSPHERE®** exactamente como se lo indicó su médico. Si tiene alguna duda, debe consultarlo con su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de dos inhalaciones realizadas dos veces al día.

Recuerde: Siempre enjuague su boca con agua después de la dosis de la mañana y de la noche. No trague el agua del enjuague.

Es importante usar **BREZTRI® AEROSPHERE®** todos los días, incluso si en ese momento no tiene ningún síntoma de EPOC.

- Instrucciones de uso: lea las Instrucciones de Uso . Si tiene alguna duda sobre cómo usar **BREZTRI® AEROSPHERE®** , consulte a su médico.

Uso de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con un espaciador.

Si encuentra difícil inspirar al mismo tiempo que presiona el inhalador, consulte a su médico o farmacéutico. Es posible que pueda usar un espaciador con su inhalador.

Si usa más **BREZTRI® AEROSPHERE® de lo que debería**

Si existe la posibilidad de que haya usado más **BREZTRI® AEROSPHERE®** de lo que debería, consulte de inmediato a su médico o farmacéutico.

Los signos de una sobredosis son: visión borrosa, boca seca, náuseas, espasmos musculares, temblores, dolor de cabeza, aumento de la frecuencia cardíaca y aumento de la presión arterial.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si se olvida de tomar una dosis

Si se olvida de tomar una dosis a tiempo, no utilice una dosis doble para compensar en la siguiente toma. Úselo apenas se acuerde. Sin embargo, si su próxima dosis es dentro de muy poco tiempo, saltee la dosis que olvidó. No utilice más de dos puff dos veces al día.

Efectos al interrumpir el tratamiento con BREZTRI® AEROSPHERE®

Este medicamento es para uso prolongado. Si desea interrumpir el tratamiento, consulte primero a su médico, ya que sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles Efectos Adversos

Como todos los medicamentos, **BREZTRI® AEROSPHERE®** puede causar efectos secundarios en algunas personas.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- candidiasis oral (una infección por hongos) en la boca
- elevación de la presión arterial
- ansiedad
- dificultad para dormir
- dolor de cabeza
- deseos de vomitar (náuseas)
- micción dolorosa y frecuente (pueden ser signos de una infección urinaria)
- tos y/o voz ronca
- calambres musculares
- palpitaciones (percepción de los latidos cardíacos)
- neumonía (infección del pulmón)

Informe a su médico si tiene cualquiera de los siguientes síntomas mientras recibe **BREZTRI® AEROSPHERE®**, ya que podrían ser síntomas de una infección pulmonar:

- fiebre o escalofríos
- aumento de la producción de moco o cambios en su color
- aumento de la tos o mayor dificultad respiratoria

Infrecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas

- temblores
- boca seca
- irritación de la garganta leve
- moretones en la piel
- sensación de inquietud, nerviosismo o agitación
- depresión
- latidos cardíacos acelerados o irregulares
- dolor u opresión en el pecho (angina de pecho)
- mareos
- dificultad para orinar
- broncoespasmo (estrechamiento de los músculos de la vía aérea que causa sibilancias y dificultad respiratoria)
- hipersensibilidad

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- cambios en el comportamiento
- disminución del funcionamiento de las glándulas suprarrenales

Si nota algún efecto secundario que no se mencione en este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

5. Cómo conservar BREZTRI® AEROSPHERE®

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C (cambiar). Conservar en un lugar seco.

Fecha de vencimiento: No use **BREZTRI® AEROSPHERE®** después de la fecha de vencimiento que figura en la caja. Debe usarse dentro de los 3 meses después de abrir el envase (120 inhalaciones), o 6 semanas después de abrir el envase (56 inhalaciones), o cuando el indicador de dosis llegue a cero "0", lo que ocurra primero.

Advertencia: El cilindro no debe romperse, perforarse ni quemarse aunque aparente estar vacío. No lo use ni almacene cerca del calor o de llamas expuestas. No exponer a temperaturas mayores de 50°C.

6. Contenido del envase e información adicional

El documento de referencia no indica la fórmula cualicuantitativa acá?

BREZTRI® AEROSPHERE® está contenido en un cilindro conectado con un indicador de dosis y se presenta con un cuerpo propulsor plástico blanco y una boquilla. La boquilla está cubierta con una tapa protectora removible de color gris. **BREZTRI® AEROSPHERE®** se presenta dentro de un envase de aluminio que contiene un sobre desecador (desecante) dentro de una caja.

Presentaciones de BREZTRI® AEROSPHERE® : Disponible en un envase conteniendo un inhalador con 56 dosis o 120 dosis.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y Acondicionado en: AstraZeneca Dunkeque Production, 224 Avenue de La Dordogne, Dunkerque 59640-AZDP , Francia.

Importado y distribuido en **Argentina** por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

BREZTRI® y AEROSPHERE® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



FIORI Julian
CUIL 20207299627



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

Breztri® Aerosphere®

Budesonida 160 mcg
Glicopirronio Bromuro 9,0 mcg
Formoterol Fumarato Dihidrato 5,0 mcg

Aerosol para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Principios Activos: Cada dosis libera contiene Budesónida 160 mcg, Glicopirronio Bromuro 9.0 mcg (Como Glicopirronio 7.2 mcg), Formoterol Fumarato dihidrato 5,0 mcg (como Formoterol Fumarato 4.8 mcg). Excipientes: Partículas porosas (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e Hidrato de Cloruro de calcio), 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC Código ATC: R03AL11

Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluídas combinaciones triple con corticosteroides.

INDICACIONES TERAPÉUTICA:

Breztri® Aerosphere® está indicado en pacientes que necesiten alivio de síntomas causados por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes que precisan el uso combinado de esteroides inhalados, agentes anticolinérgicos inhalados de acción prolongada y/o agonistas β_2 inhalados de acción prolongada (bronquitis crónica, enfisema).

Breztri® Aerosphere® es un tratamiento prolongado de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Breztri® Aerosphere® no debe ser administrado en la fase inicial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Breztri® Aerosphere® no ha sido diseñado para el tratamiento del asma bronquial, y no debe administrarse como tratamiento para aliviar los síntomas del asma.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis habitual en personas adultas son 2 tomas diarias de 2 inhalaciones por toma (Budesonida 320 mcg, como glicopirronio 14.4 mcg y como formoterol fumarato 9.6 mcg).

Breztri® Aerosphere® debe administrarse 2 veces al día, en lo posible, en el mismo horario.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de Acción

Budesonida

Budesonida es un glucocorticoide que posee propiedades cinéticas únicas. La esterificación reversible de ácidos grasos se produce principalmente en los tejidos de las vías respiratorias y podría ser una característica central de su perfil, que contribuye a una unión prolongada en el tejido y a su actividad anti inflamatoria.

Bromuro de Glicopirronio

Bromuro de glicopirronio es un receptor antagonista muscarínico de acción prolongada que al actuar inhibiendo la unión del receptor acetilcolina M3 suprime la broncoconstricción.

Formoterol Fumarato Hidrato

Formoterol fumarato hidrato es un agonista β_2 de acción prolongada.

Efecto Antiinflamatorio

Budesonida

Se observó que, inhibe: la producción y liberación de varios mediadores inflamatorios y citocinas in vitro; tras la administración local en animales, inhibe el aumento de eosinófilos dentro de las vías respiratorias; inhibe el aumento de la permeabilidad vascular, la formación de edema pulmonar inflamatorio y la disminución de las funciones de transporte mucociliar.

Efecto inhibidor de la Hiperactividad Bronquial

Budesonida

En los modelos de animales asmáticos, luego de la exposición a antígenos, Budesonida inhibe el aumento de la resistencia de la vía aérea de la respuesta alérgica temprana y tardía.

Selectividad de los Subtipos de receptores Muscarínicos

Bromuro de Glicopirronio

A través de datos de unión competitiva utilizando ovarios de hámster chinos que expresaran receptores muscarínicos humanos, se infiere que la afinidad a los receptores M1 y M3 del bromuro de glicopirronio es algo mayor que la afinidad al receptor M2.

Efecto Inhibidor de la Broncoconstricción

Bromuro de Glicopirronio

La administración intratraqueal de bromuro de glicopirronio, inhibió la broncoconstricción provocada por la metacolina en ratas.

Efecto Broncodilatador

Formoterol Fumarato Hidrato

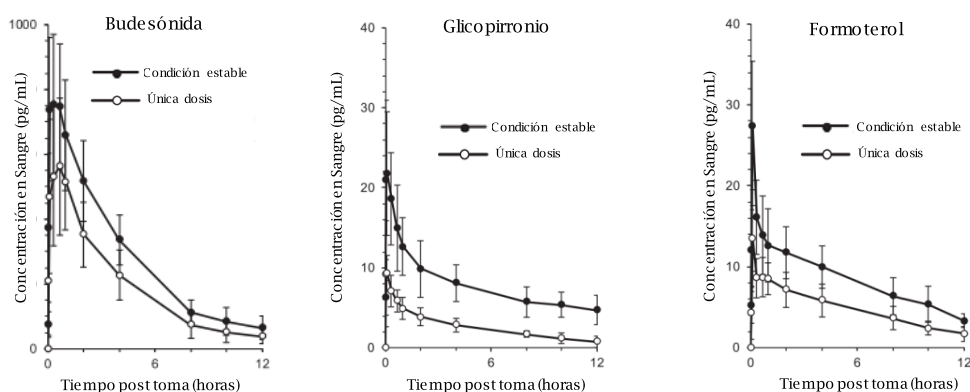
Provoca una relajación de inició rápido y de larga duración sobre la contracción traqueal inducida por carbacol en el cobayo. En modelos experimentales en cobayos, se observó un efecto broncodilatador con dosis menores por vía inhalatoria que por vía oral, y un efecto mayor que el salbutamol.

Propiedades farmacocinéticas:

Concentración en sangre

Adulto Sano

Tras la administración de una única dosis de 2 inhalaciones en adultos sanos (15 personas), los niveles de budesonida, glicopirronio y formoterol fumarato rápidamente ascendieron a los niveles máximos de concentración en sangre. La vida media de eliminación (media geométrica) fue de 4,55 hs para la budesonida, 8,41 hs para el glicopirronio y de 4,49 hs para el formoterol fumarato. Tras la administración del presente fármaco en dosis repetidas de 2 tomas diarias (2 aspiraciones por toma) por un período de 7 días, la budesonida, el glicopirronio y el formoterol alcanzaron niveles estables dentro de los 3 días y los coeficientes acumulativos basados en AUC (Área Bajo la Curva) 12 h fueron de 1,48, 3,02 y 1,74 respectivamente.



Concentración en sangre luego de las tomas únicas y múltiple (15 casos: valor promedio \pm Desviación estándar)

Parámetro farmacocinético luego de las tomas únicas y múltiple (15 casos: media geométrica y coeficiente de variación geométrica %)

Tabla 1

	Dosis	T máx ^a (h)	C máx (pg/mL)	AUC 0-12 (pg.h/mL)	T1/2 (h)
Budesonida	Única	0.33 (0.03 - 1.00)	640 (34)	2166 (29)	4.55 (13)
	Múltiple ^b	0.33 (0.10 - 1.00)	833 (24)	3198 (23)	NC ^c
Glicopirronio	Única	0.10 (0.03 - 0.10)	11.2 (45)	29.5 (28)	8.41 (108)
	Múltiple ^b	0.10 (0.10 - 0.33)	22.5 (46)	87.0 (32)	NC ^c
Formoterol	Única	0.10 (0.10 - 0.67)	13.2 (32)	56.3 (26)	4.49 (45)
	Múltiple ^b	0.10 (0.10 - 0.67)	26.3 (33)	98.0 (30)	NC ^c

a-rango y valor media b- 2 veces al día durante 7 días c- sin calcular

Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Luego de la administración de Breztri® Aerosphere® durante 8 días, en 2 tomas diarias de 2 inhalaciones por toma a pacientes con EPOC moderados a severos (30 personas), el índice de acumulación basado en la relación (día 8 / día 1) del AUC_{12h} de budesonida, glicopirronio y formoterol furamato fueron de 1.3, 1.8 y 1.4 respectivamente.

DISTRIBUCIÓN

Tasa de Unión a Proteínas Plasmáticas

La tasa de unión a proteínas plasmáticas de la Budesonida es 90% (ensayo in vitro). La unión a proteínas plasmáticas tanto del Glicopirronio como del Formoterol es del 50% aproximadamente (ensayo in vitro).

Distribución Pulmonar de las Sustancias Radiomarcadas

La deposición pulmonar evaluada en voluntarios sanos (10 personas) utilizando una solución radio marcada (99mTc) y administrada con el mismo inhalador que el de Breztri® Aerosphere®, demostró que se deposita en los pulmones un 38% de la dosis liberada.

METABOLISMO

Budesonida

Budesonida se metaboliza como 16 α -hidroxiprednisolona y 6 β -hidroxibudesonida por los efectos del primer paso hepático. La actividad glucocorticoide de estos principales metabolitos es menor al 1% que la Budesonida inalterada. En la metabolización de Budesonida actúa principalmente la enzima CYP3A4 (ensayo in vitro).

Glicopirronio

La acción del metabolismo sobre el Glicopirronio es mínima. Los principales metabolitos del Glicopirronio son monohidróxido, dihidróxido y monohidróxido desaturado (ensayo in vitro). En la metabolización del glicopirronio, actúa principalmente la enzima CYP2D6 (ensayo in vitro).

Formoterol

El principal metabolito que se encuentra en el plasma humano y en la orina, es el conjugado glucurónico de formoterol. En la orina, se encontraron presentes conjugados glucurónicos O-desmetilados del formoterol. Las enzimas CYP2D6 y CYP2C han sido identificadas como las principales responsables de la O-desmetilación del formoterol (ensayo in vitro).

ELIMINACIÓN

Tras la administración intravenosa de la Budesonida radiomarcada, se observó que el 57% de la radiactividad se eliminó por la orina, y el 34% a través de las heces.

Tras la administración intravenosa del Glicopirronio radiomarcada, se observó que el 85% de la radioactividad fue eliminada por orina.

Tras la administración oral del Formoterol marcado y seguidamente de la administración intravenosa continua (30 minutos), se observó la eliminación del 62% mediante la orina, y 24% mediante la deposición fecal del fármaco marcado.

PACIENTES CON ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Influencia de la Disfunción Renal

De acuerdo al análisis poblacional farmacocinético, se pudo observar que la disfunción renal aumenta la exposición al glicopirronio. Por otro lado, la exposición de la Budesonida y del Formoterol no se encuentra afectada por el deterioro funcional renal. [Ver Pacientes con Insuficiencia Renal]

Influencia de la Disfunción Hepática

No se llevaron a cabo estudios en pacientes con disfunciones hepáticas. No obstante, se considera que esta disfunción hepática no afectaría la exposición del Glicopirronio ya que se elimina del cuerpo principalmente por el riñón. Sin embargo, la Budesonida y el Formoterol se eliminan del cuerpo principalmente a través de la metabolización en el hígado y por lo que se puede inferir que la exposición aumente en pacientes con disfunciones hepáticas graves.

Estudios clínicos

Eficacia y Seguridad - Estudio KRONOS

El ensayo KRONOS es un estudio llevado a cabo en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) a quienes se le administraron Breztri® Aerosphere®; glicopirronio 7,2 mcg/formoterol fumarato 4,8 mcg (GLY7.2/FOR 4,8 mcg); budesonida 160 mcg/formoterol fumarato 4,8 mcg (BUD160/FOR4,8 mcg); y Symbicort Turbuhaler (polvo seco para inhalar con budesonida y formoterol: ensayo abierto con las dosis aprobadas para pacientes con EPOC) el principal comparador en este ensayo. El estudio de fase III, aleatorizado y doble ciego, se llevó a cabo en varios centros de forma simultánea con una duración de 24 semanas, administrado en 2 tomas diarias de 2 inhalaciones por toma.

En el presente estudio, 1899 pacientes fueron randomizados de la siguiente manera; grupo BUD160/GLY7.2/FOR 4,8 639 pacientes; grupo GLY7.2/FOR 4,8 mcg 627 pacientes; BUD160/FOR4,8 mcg 315 pacientes y grupo Symbicort Turbuhaler 318 pacientes. Fueron seleccionados pacientes con obstrucción al flujo aéreo (VEF1/FVC: menor a 0,70, VEF1: menor al 80% del valor estimado), puntaje del test de evaluación EPOC (CAT) mayor a 10 utilizando 2 o más fármacos por vía inhalatoria en condición estable; los pacientes con asma fueron excluidos.

Nota: Budesonida 160mcg y formoterol fumarato hidrato 4.5mcg se administró en 2 tomas diarias, 2 aspiraciones por toma.

Eficacia del Estudio KRONOS

Valores del VEF1 valle (ml) pre dosis matutina durante 12 y 24 semanas administrando Breztri® Aerosphere® en 2 tomas al día, 2 inhalaciones por toma durante 24 semanas para el estudio KRONOS:

Tabla 2 Resultados de Eficacia del Estudio KRONOS

Grupos Administrados	BUD160/GLY 7,2/FOR4,8	GLY7,2/FOR 4,8 mcg	BUD160/FOR 4,8 mcg	Symbicort Turbuhaler ^a
Línea de Base ^b	1,183 ±451 (638)	1,167 ±434 (625)	1,174 ±428 (314)	1,195 ±454 (318)
Administración 12-24 semanas ^c	1,319 ±474 (593)	1,285 ±455 (561)	1,226 ±444 (278)	1,259 ±456 (289)
Cambio con relación al valor basal	135 ±175 (592)	113 ±175 (561)	57 ±174 (278)	77 ±150 (289)
Diferencias entre el grupo de control y el grupo tratado ^d (IC 95%; valor p ^{d,e})	---	20 (1,39) 0,0424	77 (53,100) <0,0001	---
Diferencias entre el grupo BUD160/FOR 4,8 mcg y Symbicort Turbuhaler ^d (IC 95%)	---	---	---	-11 ^f (-39, 17) ^g

Media ± Desviación estándar

BUD160/GLY7,2/FOR4,8: Budesonida 160/ Glicopirronio 7.2mcg/Formoterol Fumarato 4.8mcg; GLY7.2/FOR4.8mcg: Glicopirronio 7.2mcg/Formoterol Fumarato 4.8mcg; BUD 160/FOR 4.8 mcg: Budesonida 160 mcg/Formoterol Fumarato 4.8 mcg.

a-Cantidad (Budesonida 160 mcg/Formoterol Fumarato Hídrido 4.5 mcg) y administración aprobada para pacientes con EPOC, 2 tomas diarias, 2 inhalaciones por toma.

b-Media de todos los valores 60 a 30 minutos antes de la primera toma.

c-Media de los valores de las semanas 12, 16, 20 y 24.

d-Modelo lineal de mediciones repetitivas simulando una matrix de covarianza no estructurada que incluye las siguientes covariables: tratamiento, tiempo de evaluación, interacción entre el tratamiento para cada tiempo de evaluación, uso de esteroides inhalatorios al momento de la selección (si/no), valores basal, recuento de eosinófilos basal, y mejoría porcentual del VEF1 post broncodilatador.

e-Nivel de significancia del 5% en ambos lados, la multiplicidad ajustada por procedimiento de ensayo secuencial. (comparación entre grupo BUD160/FOR4,8/Gly7,2mcg y grupo BUD160/FOR4,8 --> comparación entre grupo BUD160/FOR4,8/Gly7,2mcg y grupo GLY7,2/FOR4,8 mcg --> comparación entre BUD160/FOR4,8mcg y Symbicort Turbuhaler)

f-Las comparaciones entre los grupos BUD160/FOR4.8mcg y Symbicort Turbuhaler se realizaron según protocolo (per-protocol).

g-El margen de no inferioridad se estableció en -50mL.

Tabla 3 Exacerbaciones de EPOC moderadas o severas durante el período de 24 semanas (Grupo ITT modificado) Estudio KRONOS

	BUD160/GLY 7,2/FOR 4,8 (639 personas)	GLY7,2/FOR4,8 mcg (625 personas)	BUD160/FOR 4,8 (314 personas) mcg	Symbicort Turbuhaler^a (318 personas)
Período de exposición ^b total (pacientes – años)	272,16	256,08	129,45	133,57
Número de pacientes con exacerbaciones	108	157	65	61
Cantidad de exacerbaciones ^c	132	228	74	77
Tasa de Exacerbaciones ^d (número de exacerbaciones/paciente-años)	0,49	0,89	0,57	0,58
Tasa de exacerbación ajustada ^e (exacerbaciones/paciente – años) 95% IC	0,46 (0,37 - 0,57)	0,95 (0,79 – 1,14)	0,56 (0,42 – 0,74)	0,55 (0,41 – 0,73)
Relación entre las tasas para cada combinación dual ^e 95% IC	--	0,48 (0,37 – 0,64)	0,82 (0,58 – 1,17)	0,83 (0,59 – 1,18)

BUD160/GLY7,2/FOR4,8: Budesonida 160/ Glicopirronio 7.2mcg/Formoterol Fumarato 4.8mcg;

GLY7.2/FOR4.8mcg: Glicopirronio 7.2mcg/Formoterol Fumarato 4.8mcg

BUD 160/FOR 4.8 mcg: Budesonida 160 mcg/Formoterol Fumarato 4.8 mcg

a-Administrada a la dosis aprobada para EPOC (Budesonida 160 mcg/Formoterol Fumarato Hídrido 4.5 mcg en, 2 tomas diarias, 2 aspiraciones por toma).

b- En el cálculo de la exposición, no son considerados el período de la exacerbación y los 7 días posteriores a esta.

c-Si se presenta una nueva exacerbación a los 7 días o más del registro de finalización de la anterior, se consideran como eventos independientes.

d-número total de exacerbaciones/total de años de exposición de todos los pacientes tratados. En este cálculo de exposición se descartaron el período de la exacerbación y los 7 días posteriores a ella.

e-Porcentual de VEF1 predictivo después de la inhalación de broncodilatadores, cantidad de eosinófilos, historial de exacerbaciones de EPOC (0/1/más de 2 eventos), nacionalidad, tomar como covariable el uso de ICS. El período de exposición es utilizado como una variable de compensación en el modelo.

Seguridad del estudio KRONOS

La siguiente Tabla muestra la proporción de pacientes que presentaron efectos adversos y los principales efectos adversos ocurrido durante el estudio KRONOS.

Tabla 4 Principales Efectos Adversos reportados^a (Grupo de Evaluación de Seguridad)
Estudio KRONOS

	BUD160/GLY 7,2/FOR 4,8	GLY7,2/FOR 4,8 mcg	BUD160/FOR 4,8 mcg	Symbicort Turbuhaler^b
Casos	639	625	314	318
Número de pacientes con algún efecto adverso	112 (17,5 %)	91 (14,6 %)	48 (15,3 %)	40 (12,6 %)
Disfonía	19 (3,0 %)	3 (0,5 %)	13 (4,1 %)	5 (1,6 %)
Espasmo Muscular	9 (1,4 %)	2 (0,3 %)	5 (1,6 %)	3 (0,9 %)
Candidiasis oral	8 (1,3 %)	4 (0,6 %)	4 (1,3 %)	3 (0,9 %)
Infección tracto respiratorio superior	8 (1,3 %)	2 (0,3 %)	3 (1,0 %)	3 (0,9 %)
Dificultad respiratoria (disnea)	5 (0,8 %)	3 (0,5 %)	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)
EPOC	4 (0,6 %)	7 (1,1 %)	3 (1,0 %)	4 (1,3 %)
Bronquitis	4 (0,6 %)	3 (0,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Sequedad Bucal	4 (0,6 %)	5 (0,8 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)

BUD160/GLY7,2/FOR4,8: Budesonida 160/ Glicopirronio 7.2mcg/Formoterol Fumarato 4.8mcg; GLY7.2/FOR4.8mcg: Glicopirronio 7.2mcg/Formoterol Fumarato 4.8mcg; BUD 160/FOR 4.8 mcg: Budesonida 160 mcg/Formoterol Fumarato 4.8 mcg.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

a-Manifestación de efectos adversos mayor al 0,5% en el grupo BUD160/GLY7,2/FOR4,8 .

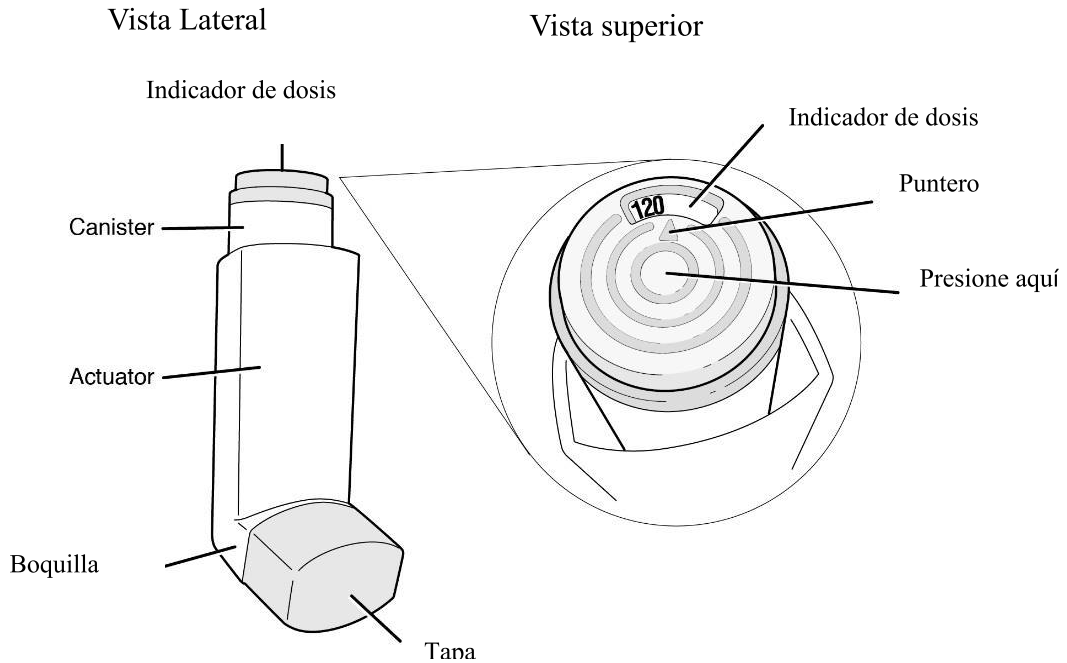
b- Administrada a la dosis aprobada para EPOC (Budesonida 160 mcg/Formoterol Fumarato Hídrido 4.5 mcg en, 2 tomas diarias, 2 aspiraciones por toma).

Otros Estudios



El estudio realizado sobre una población adulta sana (69 pacientes) a quienes se les indicó una dosis única de glicopirronio / Formoterol fumarato (14,4/9,6 mcg) o una dosis mayor a la clínica de glicopirronio (115,2 mcg) vía inhalatoria, no presentaron cambios en el intervalo QTcI (intervalo QT corregido por cada individuo evaluado). Cuando se les administró una dosis mayor a la dosis clínica de glicopirronio /formoterol fumarato (115,2/38,4 mcg) en una única dosis vía inhalatoria, la diferencia del valor máximo (valor más alto del intervalo de confianza 90%) comparada con el placebo, el cambio del intervalo QT ha sido menor a 10msec con respecto al basal. (La dosis aprobada de este fármaco es de 2 tomas diarias de 2 inhalaciones por toma [budesonida 320 mcg, glicopirronio 14,4 mcg/formoterol fumarato 9,6 mcg]).

Instrucciones de uso y manejo:

Nombre de las partes del inhalador



Solo cuando se usa un inhalador no utilizado por primera vez, seguir los siguientes pasos para preparar el inhalador para usar


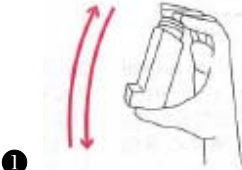
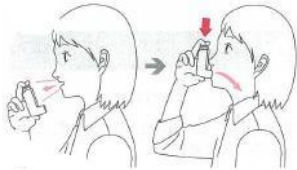
	Quitar la tapa y mantener el inhalador para que el botón quede en la parte superior, como se muestra en la figura, y agitar bien el inhalador.
	Presionar firmemente el centro del botón una vez para realizar el purgado. * Presionando el botón se libera medicamento. Cuide que el medicamento no ingrese en sus ojos.

Repetir 4 veces los pasos desde **agitar hasta purgar..**

El inhalador ya está listo para usar.

Leer “**Cómo inhalar correctamente**” para realizar la maniobra de inhala Indicador de dosis

Cómo inhalar correctamente

	<p>Verificar en la ventana que el contador no se encuentre en "0".</p> <p>* Para información sobre la ventana, referirse a "Ventana del contador" en el reverso.</p>
	<p>Quitar la tapa, manteniendo el inhalador con el botón en la parte superior, como se muestra en la figura, y agitar bien el inhalador.</p>
	<p>Exhalar todo lo que pueda sin sentirse incómodo.</p> <p>Colocar la boquilla en su boca. Mientras realiza una inhalación lenta y profunda, Presionar firmemente en el centro del botón mientras realiza una inspiración lenta y profunda e inhalar un puff del medicamento liberado.</p> <p>Retirar la boquilla de su boca y mantener la respiración durante por lo menos 3 segundos.</p>

Realizar nuevamente pasos ① y ② otra vez para inhalar un total de **2 puffs**.

Colocar nuevamente la tapa después de su uso.

Al terminar, realice gárgaras o si le resulta difícil hacerlas, enjuagar la boca.

Si el actuador no ha sido utilizado en 7 días o ha sido lavado, **realizar los pasos desde agitar hasta purgar dos veces** antes de usar.

* Para limpiar el actuador, ver "Limpieza del actuador" en el reverso.

Exhibido en la pequeña ventana

La ventana del contador le permite verificar la cantidad aproximada de puffs remanentes.

La numeración en la ventana cambia cada 20 puffs, y el contador se desplaza cada 10 puffs (no después de cada puff).

* Puede existir una discrepancia entre la cantidad exhibida en el contador y la cantidad de puffs remanentes.

Al abrir



Final



La flecha señala hacia la derecha de “60” o “120” dado que se encuentran incluidos los puffs que se utilizan para la purga que se realiza la primera vez y después del lavado.

Después de abrir y realizar el purgado para preparar el dispositivo, el “60” o “120” se moverá hacia al centro.

Cuando visualice la marca roja en la ventana, procurar conseguir un nuevo dispositivo antes que la marca roja se desplace hacia el centro. (El tiempo de aparición de la marca roja puede ser variable) roja)



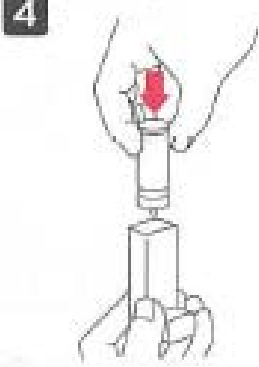
Una vez que el contador señale “0” cerca del centro de la ventana y no se mueve más, reemplazar por un nuevo inhalador.

Precauciones

- Este fármaco no es un medicamento para alivio del empeoramiento repentino de síntomas.
 - Realizar las inhalaciones diariamente como lo indique su médico. No interrumpa o modifique las inhalaciones por su cuenta, independientemente de la presencia de síntomas.
 - Abrir la bolsa de aluminio en el momento previo a su utilización.
 - Una vez abierta la bolsa de aluminio, conservar el dispositivo lejos de la humedad.
 - Puede utilizar la bolsa portadora que se incluye para su conservación.
 - Lavar el actuador una vez por semana.
 - No romper, abrir o hacer agujeros en el contenedor ni tirarlo al fuego, incluso si el contenedor está vacío. No usar o conservar cerca de llamas o fuego.
 - Seguir las instrucciones de desecho establecidos por las autoridades locales.
- * Si tiene dudas o preguntas, consultar con su médico o farmacéutico.

Limpieza del dispositivo

Es importante conservar el actuador limpio ya que afectar el funcionamiento del spray si el medicamento se acumula en el contenedor.
Lavar el actuador con agua tibia una vez por semana.

<p>❶ Quitar el contenedor y la tapa del actuador. No humedecer el contenedor.</p>	
<p>❷ Enjuagar la parte interior del contenedor con agua tibia durante aproximadamente 30 segundos, invertir el contenedor y enjuagarlo nuevamente durante aproximadamente 30 segundos.</p> <p><input type="checkbox"/> Secar el actuador cuidadosamente.</p>	
<p><input type="checkbox"/> Una vez que el actuador esté completamente seco, insertar cuidadosamente el contenedor evitando que se libere medicación.</p> <p><input type="checkbox"/> Después de lavarlo, realizar los pasos desde agitar hasta cebar dos veces antes de usar.</p>	

CONTRAINDICACIONES:

No administrar en los siguientes pacientes:

- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado [La acción del anticolinérgico puede ocasionar un aumento de la presión intraocular].
- Pacientes que padecen trastornos de la micción causadas por la hiperplasia prostática [La acción del anticolinérgico puede ocasionar retención urinaria].
- Pacientes con enfermedades infecciosas y micosis profunda sin agentes antibacterianos efectivos [La acción del esteroide puede agravar la condición].
- Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Los pacientes deben ser instruidos en el uso de otros medicamentos adecuados como los agonistas β_2 de acción corta ante una presencia de una exacerbación aguda de EPOC que pudiera ocurrir durante el tratamiento con esta medicación. Si el paciente comienza a requerir mayor medicación, o sienta que la misma no es suficiente, debe consultar de manera urgente y para una re evaluación y tratamiento médico, dado que su enfermedad podría no estar bien controlada.

Aunque las probabilidades sean bajas en comparación con la administración de esteroides sistémicos, utilizar esteroides inhalados por tiempo prolongado, podrían producir efectos sistémicos (incluyendo Síndrome de Cushing o síntomas similares al Síndrome, disminución de la función de la corteza suprarrenal, disminución de la densidad ósea, cataratas, glaucoma) por lo que se recomienda realizar evaluaciones periódicas. De detectarse alguna alteración, se deben tomar las medidas adecuadas del caso y controlar la evolución.

Si el medicamento produce broncoespasmo, su administración debe ser suspendida y se deben tomar las medidas adecuadas. Al igual que con otros fármacos para inhalar, la administración de este medicamento podría causar broncoespasmo.

Indicar al paciente la importancia de no suspender el presente tratamiento por decisión propia ya que esto podría agravar los síntomas de la EPOC. En caso de suspender la medicación, debe controlarse estrechamente la evolución del cuadro.

Si el paciente no refiere mejoría a pesar de la dosis y administración adecuada, puede inferirse que el presente fármaco no sea el adecuado para su diagnóstico y en ese caso, suspender el tratamiento.

El exceso en el uso de esta medicación podría causar arritmias o paro cardíaco. Advertir al paciente sobre los riesgos que representa el uso en exceso y advertirle que no debe utilizar la medicación por sobre las tomas recomendadas. [Ver Sobredosis]

CONSIDERACIONES SOBRE PACIENTES CON ANTECEDENTES ESPECÍFICOS PACIENTES CON COMPLICACIONES / ANTECEDENTES

Pacientes con tuberculosis o enfermedades infecciosas (excluyendo enfermedades infecciosas sin agentes antibacterianos efectivos y micosis profunda)

La acción del esteroide podría agravar los síntomas.

Pacientes con afecciones cardiovasculares (cardiopatía isquémica, arritmia, insuficiencia cardíaca, etc.) y prolongación del intervalo QT.

La acción beta1 puede agravar síntomas cardíacos.

Pacientes con hiperplasia prostática.

Puede ocasionar la aparición de trastornos urinarios.

Pacientes con hipertiroidismo

Puede agravar los síntomas del hipertiroidismo.

Pacientes con hipertensión

Puede aumentar la presión en sangre.

Pacientes con diabetes

La acción del esteroide y el efecto en la glucogenólisis puede empeorar los síntomas de la diabetes.

Pacientes con hipopotasemia

La activación de la Na⁺/K⁺ ATPasa activa el pasaje del potasio al interior de la célula pudiendo favorecer la aparición de hipopotasemia.

Pacientes con asma bronquial

No está indicado para el tratamiento del asma bronquial.

Pacientes con Insuficiencias Renales

Pacientes con Insuficiencia Renal Severa (Pacientes con EGFR Menor a 30mL/min/1.73m² o Pacientes con Enfermedad Renal en Etapa Terminal que Precisen Diálisis)

Es posible que la concentración en sangre se eleve debido a que la eliminación del glicopirronio se realiza principalmente a través de los riñones. [Ver Pacientes con Antecedentes Especiales]

Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

Pacientes con disfunción hepáticas severas.

Dado que la budesonida y el formoterol son metabolizados principalmente por el hígado, las concentraciones plasmáticas podrían elevarse.

PRECAUCIONES EN LA APLICACIÓN

Consideraciones al momento de la entrega de Breztri[®] Aerosphere[®]

Antes de la inhalación

1. Junto con la entrega de Breztri[®] Aerosphere[®], entregar el instructivo de uso al paciente. El paciente debe ser entrenado en el correcto uso de la medicación y recomendar revisar cuidadosamente el instructivo de uso para pacientes.
2. Breztri[®] Aerosphere[®] se encuentra dentro de un envase de aluminio para proteger de la humedad. Antes del uso, se deberá instruir al paciente la apertura del mismo.
3. De ser necesario, indique el uso de un espaciador a aquellos pacientes que considere les resulte dificultoso la acción simultánea de liberación y aspiración del fármaco.

Durante la inhalación

1. Breztri[®] Aerosphere[®] debe ser indicado para uso inhalatorio a través de la cavidad bucal.
2. Agitarse bien el dispositivo antes de su uso.

Después de la aplicación

1. Con el fin de prevenir una candidiasis orofaríngea o una posible disfonía, indicar al paciente la importancia de realizar gárgaras luego de la inhalación. Si considera que el paciente no puede realizar gárgaras, indicar la realización de enjuagues bucales.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Luego de la administración concomitante de 3 mg budesonida (en cápsulas) y 200 mg ketoconazol vía oral, la media del AUC (Área Bajo la Curva) de la budesonida fue de 6.8 veces mayor comparada con la budesonida sola.

Por otro lado, tras la administración de 1000 mcg budesonida (inhalador presurizado medido) junto con 200 mg itraconazol vía oral, el AUC de budesonida fue de 4.2 veces mayor que la administración de budesonida sola. [Ver Tratamientos concomitantes]

La budesonida se metaboliza principalmente por la enzima metabólica hepática CYP3A4.

Tabla 5 Precauciones con tratamientos concomitantes (El uso de este medicamento debe realizarse con precaución si se administra junto con los siguientes medicamentos)

Nombre del medicamento y otros	Condición clínica, Procedimientos	Mecanismo – Factor de riesgo
Inhibidores del CYP3A4 Itraconazol, otros (ver Interacción)	Puede generar la aparición de los mismos síntomas que aparecen cuando se administran corticoides	La inhibición del metabolismo del CYP3A, puede generar un aumento de la budesonida en sangre
Catecolamina, Adrenalina, Isoprenalina, otros.	El uso concomitante puede provocar arritmia, y en ocasiones puede generar un paro cardíaco. Ante la aparición de síntomas y/o anomalías tomar las medidas adecuadas para cada caso	El tratamiento combinado puede ocasionar el aumento de la estimulación del sistema adrenérgico. Debido a ello, puede ocasionar una arritmia
Derivado de la Xantina, Teofilina, Aminofilina, otro (ver Reacciones adversas)	Puede ocasionar arritmia debido a la hipopotasemia. Se recomienda monitorear los niveles de potasio en sangre	El derivado de la Xantina puede generar el aumento de la estimulación del sistema adrenérgico ocasionando un descenso de los niveles de potasio en sangre
Corticoides sistémicos, Prednisolona, Betametasona, otros (ver Reacciones adversas)		Los corticoides sistémicos y diuréticos actúan promoviendo la excreción de potasio de los túbulos renales favoreciendo a la disminución de los niveles de potasio en sangre
Diuréticos, Furosemida, otros (ver Reacciones adversas)		
Betabloqueantes, Atenolol, otros	Puede atenuar la acción del formoterol	Competencia con el receptor β
Fármacos que causen prolongación del intervalo QT como Agentes antiarrítmicos, Quinidina, Procainamida, Disopramida, Antidepresivos tricíclicos, otros, Imipramina, otros	Puede prolongar el intervalo QT, generando aumento de riesgo de una arritmia ventricular	Puede prolongar el intervalo QT

Embarazo

En personas embarazadas o que pudieran estarlo, se recomienda evaluar los riesgos-beneficios de Breztri® Aerosphere® y administrar solo en caso de que los beneficios superen los riesgos.

Los estudios en humanos de una única dosis de glicopirronio, evidenciaron un bajo pasaje del fármaco a través de la placenta. La administración subcutánea de glicopirronio 10mg/kg/día en ratas y conejos ha mostrado una disminución del peso corporal del feto, mientras que con la administración subcutánea de 1mg/kg/día se observó una dificultad de crecimiento en neonatos en etapa de destete. Por otro lado, en el estudio sobre la toxicidad durante la organogénesis en ratas, se observó un incremento en la tasa de pérdida embrionaria post-implante y efectos teratogénicos tras administrarles más de 12/0,66mcg/kg de budesonida / formoterol fumarato inhalado.

Lactancia

Evaluar la continuidad de la lactancia considerando los riesgos-beneficios de la leche materna y los del presente tratamiento. Los casos reportados informan el pasaje de la budesonida a la leche, pero sin presencia en la sangre del lactante. Se desconoce el pasaje

del glicopirronio y/o formoterol fumarato a la leche materna humana, pero en ensayos en animales (ratas) se reportó el pasaje de los fármacos a la leche.

REACCIONES ADVERSAS:

Es posible que puedan presentarse algunos de los siguientes efectos secundarios por lo que se recomienda una estrecha vigilancia y ante la aparición de alguno de ellos, se sugiere la suspensión del tratamiento y la toma de medidas adecuadas según la condición.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE IMPORTANCIA

Fibrilación Auricular (0,2%)

Hipopotasemia (frecuencia desconocida) [ver Interacciones]

Tabla 6 Otros efectos secundarios

	Mayor a 1%	Menos a 1%	Frecuencia desconocida
Cavidad Bucal / Sistema Respiratorio	Candidiasis orofaríngea / disfonía	Neumonía, tos, irritación de garganta	Broncoespasmo
Trastornos Digestivos	--	Náuseas, sequedad bucal	--
Sistema Neuropsíquico	--	Insomnio, depresión, irritabilidad, cefalea, temblor, mareos	Ansiedad, excitación, inquietud, alteraciones en la conducta
Sistema Circulatorio	--	Angina de pecho, taquicardia	Palpitaciones, taquicardia supraventricular, extrasístoles
Sistema Musculoesquelético	Espasmos musculares	Dolor de pecho	--
Endocrino	--	Hiper glucemia	--
Sistema Urinario	--	--	Retención urinaria
Trastornos generales	--	--	Hipersensibilidad, confusión

SOBREDOSIS:

La sobredosificación Breztr[®] Aerosphere[®] puede ocasionar síntomas derivados de la acción farmacológica de agentes anticolinérgicos (visión borrosa, sequedad bucal, náuseas, etc.) y agonistas β_2 (espasmos musculares, temblores, cefalea, palpitaciones, presión arterial (alta). Además, la sobredosificación crónica de la budesonida puede ocasionar efectos sistémicos de glucocorticoides. [Ver Advertencias y Precauciones]

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 56 o 120 dosis

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C

Una vez abierto el envase, conservar en lugar seco. Lavar el aplicador 1 vez a la semana.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y Acondicionado en: AstraZeneca Dunkeque Production, 224 Avenue de La Dordogne, Dunkerque 59640-AZDP, Francia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

BREZTRI® y **AEROSPHERE®** son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.


anmat
FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

(Etiqueta Actuador)

BREZTRI®

AEROSPHERE®

(Budesonida/ Glicopirronio Bromuro / Fumarato de formoterol dihidrato)

Aerosol para inhalar

160 mcg/9,0 mcg/5,0 mcg

56 inhalaciones

AstraZeneca 


anmat

FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

(Etiqueta Actuador)

BREZTRI®

AEROSPHERE®

(Budesonida/ Glicopirronio Bromuro / Fumarato de formoterol dihidrato)

Aerosol para inhalar

160 mcg/9,0 mcg/5,0 mcg

120 inhalaciones

AstraZeneca 


anmat

FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

(Etiqueta Aerosol)

BREZTRI®

AEROSPHERE®

(Budesonida/ Glicopirronio Bromuro / Fumarato de formoterol dihidrato)

Aerosol para inhalar

160 mcg/9,0 mcg/5,0 mcg

56 inhalaciones

Venta bajo receta

AstraZeneca 

Certificado N° XX.XXX
Industria Francesa
Lote N°
Vence:



FIORI Julian
CUIL 20207299627



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

(Etiqueta Aerosol)

BREZTRI®

AEROSPHERE®

(Budesonida/ Glicopirronio Bromuro / Fumarato de formoterol dihidrato)

Aerosol para inhalar

160 mcg/9,0 mcg/5,0 mcg

120 inhalaciones

Venta bajo receta

AstraZeneca 

Certificado N° XX.XXX
Industria Francesa
Lote N°
Vence:



FIORI Julian
CUIL 20207299627



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

BREZTRI®

AEROSPHERE®

(Budesonida/ Glicopirronio Bromuro /Fumarato de formoterol dihidrato)

Aerosol para inhalar

160 mcg/ 9,0 mcg/ 5,0 mcg

56 inhalaciones

Venta bajo receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN: Principios Activos: Cada dosis liberada contiene Budesonida 160 mcg, Glicopirronio Bromuro 9,0 mcg (Como Glicopirronio 7.2 mcg), Formoterol Fumarato dihidrato 5,0 mcg (como Formoterol Fumarato 4.8 mcg). Excipientes: Partículas porosas (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e Hidrato de Cloruro de calcio), 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C
Una vez abierto el envase, conservar en lugar seco. Lavar el aplicador 1 vez a la semana.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y Acondicionado en: AstraZeneca Dunkeque Production, 224 Avenue de La Dordogne, Dunkerque 59640-AZDP , Francia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julian Fiori- Farmacéutico

BREZTRI® y AEROSPHERE® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vence:

AstraZeneca 


anmat

FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

30 de abril de 2021

DISPOSICIÓN N° 3077

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59434

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000456-20-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BUDESONIDA 160 mcg/dosis - GLICOPIRRONIO BROMURO 9 mcg/dosis - FORMOTEROL
FUMARATO DIHIDRATO 5 mcg/dosis - AEROSOL PARA INHALAR

665597



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 30 DE ABRIL DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 3077

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59434**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ASTRAZENECA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6534

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BREZTRI AEROSPHERE

Nombre Genérico (IFA/s): BUDESONIDA - GLICOPIRRONIO BROMURO - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO

Concentración: 160 mcg/dosis - 9 mcg/dosis - 5 mcg/dosis

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALAR

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

BUDESONIDA 160 mcg/dosis - GLICOPIRRONIO BROMURO 9 mcg/dosis - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 5 mcg/dosis

Excipiente (s)

CLORURO DE CALCIO 17,6 mcg/dosis 1,2-DIESTEAROIL-SN-GLICERO-3FOSFOCOLINA(DSPC) 249 mcg/dosis TETRAFLUORURO 1,1,1,2 ETANO (HFA-134A) 62,5 MG/ DOSIS
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AEROSOL ALU CON VÁLVULA DOSIFICADORA

Contenido por envase primario: 56 Y 120 DOSIS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 56 O 120 DOSIS

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, POR DEBAJO DE 30 °C

UNA VEZ ABIERTO EL ENVASE, CONSERVAR EN LUGAR SECO. LAVAR EL APLICADOR 1 VEZ A LA SEMANA.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R03AL11

Acción terapéutica: Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluidas combinaciones triple con corticosteroides

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION LOCAL)

Indicaciones: Breztri® Aerosphere® está indicado en pacientes que necesiten alivio de síntomas causados por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes que precisan el uso combinado de esteroides inhalados, agentes anticolinérgicos inhalados de acción prolongada y/o agonistas β_2 inhalados de acción prolongada (bronquitis crónica, enfisema). Breztri® Aerosphere® es un tratamiento prolongado de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Breztri® Aerosphere® no debe ser administrado en la fase inicial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Breztri® Aerosphere® no ha sido diseñado para el tratamiento del asma bronquial, y no debe administrarse como tratamiento para aliviar los síntomas del asma.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION	224 AVE11UE DE LA DORDOG11E	DUNKERQUE	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION	224 AVE11UE DE LA DORDOG11E	DUNKERQUE	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION	224 AVE11UE DE LA DORDOG11E,	DUNKERQUE	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA S.A.	9407/15	ARGERICH 536	HAEDO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000456-20-1



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932