



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-54742208-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-54742208-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BREZTRI AEROSPHERE / BUDESONIDA - BROMURO DE GLICOPIRRONIO - FORMOTEROL FUMARATO, Forma Farmacéutica y Concentración: AEROSOL PARA INHALAR / BUDESONIDA 160 mcg - BROMURO DE GLICOPIRRONIO 9,0 mcg - FORMOTEROL FUMARATO 5,0 mcg; aprobada por Certificado N° 59.434.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BREZTRI AEROSPHERE / BUDESONIDA - BROMURO DE GLICOPIRRONIO - FORMOTEROL FUMARATO, Forma Farmacéutica y Concentración: AEROSOL PARA INHALAR / BUDESONIDA 160 mcg - BROMURO DE GLICOPIRRONIO 9,0 mcg - FORMOTEROL FUMARATO 5,0 mcg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2021-112980667-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-112980648-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-112980725-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-112980697-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.434, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-54742208-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

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-fosfolina e Hidrato de Cloruro de calcio), 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

BREZTRI® AEROSPHERE® no contiene Lactosa.

BREZTRI® AEROSPHERE® no contiene Gluten.

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° 59.434. Director Técnico: Julian Fiori- Farmacéutico

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

Lote N°

Vence:

AstraZeneca 



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-54742208 ROT SEC 56 inh

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.19 21:57:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.19 21:57:43 -03:00

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.

BREZTRI® AEROSPHERE® no contiene Lactosa.

BREZTRI® AEROSPHERE® no contiene Gluten.

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° 59.434. Director Técnico: Julian Fiori- Farmacéutico

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

Lote N°
Vence:

AstraZeneca 



FIORI Julian
CUIL 20207299627



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-54742208 ROT SEC 120 inh

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.19 21:57:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.19 21:57:33 -03:00

PROSPECTO

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

Aerosol para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Principios Activos: Cada dosis liberada contiene Budesonida 160 mcg, Glicopirronio 7.2 mcg (Como bromuro de glicopirronio 9.0 mcg), Formoterol Fumarato 4,8 mcg (como Formoterol Fumarato dihidrato 5.0 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 incluidas combinaciones triple con corticosteroides.

INDICACIONES TERAPÉUTICA:

BREZTRI® AEROSPHERE® está indicado en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

BREZTRI® AEROSPHERE® no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo o para el tratamiento del asma (*ver Advertencias y precauciones*).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada es de Budesonida 320 mcg, bromuro de glicopirronio 18,0 mcg y formoterol fumarato 10,0 mcg, administradas como dos inhalaciones de **BREZTRI® AEROSPHERE®** (Budesonida 160 mcg, bromuro de glicopirronio 9,0 mcg y formoterol fumarato 5,0 mcg) 2 veces al día, a la mañana y a la noche, por inhalación oral. No inhalar más de dos inhalaciones dos veces por día.

Enjuagar la boca con agua, sin tragar, después de la inhalación.

Preparación:

Antes de utilizar **BREZTRI® AEROSPHERE®** por primera vez se debe preparar el dispositivo. La preparación de **BREZTRI® AEROSPHERE®** es esencial para asegurar que el contenido de medicamentos sea el adecuado en cada uso. **BREZTRI® AEROSPHERE®** se prepara accionando 4 veces el dispositivo al aire, alejado de la cara y agitando bien antes de cada disparo.

Si el inhalador no se ha utilizado durante más de 7 días, se cae o después de la limpieza semanal, se debe preparar nuevamente accionando 2 veces el dispositivo al aire alejado de la cara y agitando bien antes de cada accionar.

Contador de dosis:

El inhalador de **BREZTRI® AEROSPHERE®** posee un indicador de dosis incorporado, que indica cuántas inhalaciones quedan en el dispositivo. La pantalla del indicador de dosis se moverá después de cada décimo accionamiento. Cuando se acerque el final de las inhalaciones utilizables, el color de fondo de la ventana del indicador de dosis cambiará a rojo. **BREZTRI® AEROSPHERE®** debe descartarse cuando la ventana del indicador de dosis muestra cero.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de Acción

BREZTRI® AEROSPHERE® contiene budesonida, bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol. El mecanismo de acción que se describe a continuación para los componentes individuales se aplica a **BREZTRI® AEROSPHERE®**. Estos fármacos representan tres clases diferentes de medicamentos (un corticosteroide sintético, un anticolinérgico y un agonista selectivo de los adrenoceptores β_2 de acción prolongada) que tienen efectos diferentes sobre la fisiología clínica y la inflamación de la EPOC.

Budesonida

La budesonida es un antiinflamatorio corticosteroide que exhibe una actividad glucocorticoide potente y actividad mineralocorticoide débil. En modelos in vitro estándar y en animales, la budesonida tiene una afinidad aproximadamente 200 veces mayor para el receptor de glucocorticoides y una potencia antiinflamatoria tópica 1000 veces mayor que el cortisol (prueba del edema auricular inducido por aceite de croton en ratas). Como medición de la actividad sistémica, la budesonida es 40 veces más potente que el cortisol cuando se administra por vía subcutánea y 25 veces más potente cuando se administra por vía oral en la prueba de involución del timo en ratas.

En estudios de afinidad por el receptor de glucocorticoides, el epímero 22R de budesonida fue dos veces tan activo como el epímero 22S. Estudios in vitro indicaron que las dos formas de budesonida no se interconvierten.

La inflamación es un componente importante en la patogenia de la EPOC. Los corticosteroides tienen una amplia gama de actividades inhibitorias contra múltiples tipos celulares (por ejemplo, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (por ejemplo, histamina, eicosanoides leucotrienos y citoquinas) involucrados en la inflamación mediada por mecanismos alérgicos y no alérgicos. Estas acciones antiinflamatorias de los corticosteroides pueden contribuir a su eficacia.

Bromuro de glicopirronio

El bromuro de glicopirronio es un agente antimuscarínico de acción prolongada, que a menudo se conoce como anticolinérgico. Tiene afinidad similar a los subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. En las vías aéreas produce efectos farmacológicos mediante la inhibición del receptor M3 en el músculo liso, lo que da lugar a broncodilatación. Se demostró antagonismo de naturaleza competitiva y reversible con receptores de origen humano y animal y con preparaciones de órganos aislados. En estudios preclínicos in vitro e in vivo, la prevención de los efectos broncoconstrictores inducidos por metilcolina y acetilcolina fue dependiente de la dosis y duró más de 12 horas. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. La broncodilatación posterior a la inhalación de bromuro de glicopirronio es, en forma predominante, un efecto específico del sitio.

Fumarato de formoterol

El fumarato de formoterol es un agonista selectivo adrenérgico β_2 (un agonista β_2) de acción prolongada con un comienzo de acción rápido. El fumarato de formoterol inhalado actúa localmente en el pulmón como broncodilatador. Los estudios in vitro han demostrado que el formoterol tiene una actividad agonista más de 200 veces mayor en los receptores β_2 que en los β_1 . La selectividad de la unión in vitro a los receptores β_2 sobre los beta1 es mayor para el formoterol que para el albuterol (5 veces), mientras que el salmeterol tiene una relación de selectividad beta2 mayor (3 veces) que el formoterol.

Aunque los receptores β_2 son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los beta1 son los que predominan en el corazón, también hay receptores β_2 en el corazón humano, que representan entre 10% y 50% del total de receptores beta-adrenérgicos. No se ha establecido la función precisa de estos receptores, pero plantean la

posibilidad de que incluso los agonistas β_2 altamente selectivos podrían tener efectos cardíacos.

Los efectos farmacológicos de los fármacos agonistas de los adrenoceptores β_2 , incluido el fumarato de formoterol, al menos en parte son atribuibles a la estimulación de la adenilciclase intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico produce relajación del músculo liso bronquial e inhibición de la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, en especial de los mastocitos.

Electrofisiología cardíaca

No se realizó un estudio TQT con **BREZTRI® AEROSPHERE®** porque no se conoce que la budesonida afecte al intervalo QT. Sin embargo, se evaluó el potencial de prolongación del intervalo QTc con bromuro de glicopirronio/fumarato de formoterol en un estudio doble ciego de dosis única, cruzado, controlado con placebo y con un control positivo en 69 pacientes sanos. Las mayores diferencias medias (límite de confianza superior del 90%) con respecto al placebo en el QTcI corregido por la evaluación basal para 2 inhalaciones de bromuro de glicopirronio/formoterol fumarato 9/4,8 mcg y bromuro de glicopirronio/formoterol fumarato 72/19,2 mcg, fueron de 3,1 (4,7) mseg y 7,6 (9,2) mseg, respectivamente y excluyeron el umbral clínicamente relevante de 10 mseg. También se observó un aumento de la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis. Las mayores diferencias medias (límite superior de confianza del 90%) con respecto al placebo en la frecuencia cardíaca corregida por la evaluación basal fueron de 3,3 (4,9) latidos/min y 7,6 (9,5) latidos/min observados a los 10 minutos de la dosis con 2 inhalaciones de bromuro de glicopirronio/fumarato de formoterol 9/4,8 mcg y bromuro de glicopirronio/fumarato de formoterol 72/19,2 mcg, respectivamente.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los efectos de **BREZTRI® AEROSPHERE®** sobre el ritmo cardíaco en pacientes con EPOC se evaluaron con un monitoreo Holter de 24 horas en la Semana 16 en un estudio de 52 semanas (Estudio 1).

La población del monitoreo Holter en el Estudio 1 incluyó a 180 pacientes tratados con **BREZTRI® AEROSPHERE®** 30 mcg/18 mcg/9,6 mg, 160 pacientes tratados con bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol [MDI de GFF 18 mg/9,6 mcg] y 183 sujetos que recibieron budesonida/fumarato de formoterol [MDI de BFF 320 mcg/9,6 mcg]. No se observaron efectos clínicamente significativos sobre el ritmo cardíaco.

Efectos sobre el eje HHS

Los efectos de **BREZTRI® AEROSPHERE®** sobre el eje HHS se evaluaron mediante la medición del cortisol sérico durante 24 horas en la evaluación basal y en la Semana 24 en pacientes con EPOC. La relación de medias geométricas (Semana 24/Basal) fue 0,86 (coeficiente de variación (CV) = 39%) y 0,94 (CV = 36,6%) para **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg y MDI de GFF 18 mcg/9,6 mcg, respectivamente

Propiedades farmacocinéticas

Se demostró la farmacocinética lineal para budesonida (80 a 320 mcg), bromuro de glicopirronio (18 a 144 mcg) y fumarato de formoterol (2,4 a 38,4 mcg). La información farmacocinética para bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol es para las fracciones activas, glicopirronio y formoterol, respectivamente. La farmacocinética de budesonida, glicopirronio y formoterol de **BREZTRI® AEROSPHERE®** es comparable a la de budesonida, glicopirronio y formoterol cuando se administran como budesonida/formoterol en estudios de sujetos sanos (dosis únicas) y con EPOC (dosis repetidas).

A continuación, se presenta la farmacocinética de los componentes individuales de **BREZTRI® AEROSPHERE®**.

Absorción

Budesonida: Después de la administración de **BREZTRI® AEROSPHERE®** por vía inhalatoria a sujetos con EPOC, la Cmax se alcanzó en 20 a 40 minutos. Mediante análisis farmacocinético poblacional se calculó que el estado de equilibrio se alcanza aproximadamente después de 1 día de administración de **BREZTRI® AEROSPHERE®** y el AUC0-12 es de aproximadamente 1,3 veces mayor que después de la primera dosis.

Bromuro de glicopirronio: Después de la administración de **BREZTRI® AEROSPHERE®** por vía inhalatoria en sujetos con EPOC la Cmax se alcanzó en 2 a 6 minutos. Mediante análisis farmacocinético poblacional se calculó que el estado de equilibrio se alcanza aproximadamente después de 3 días de administración repetida de **BREZTRI® AEROSPHERE®** y el AUC0-12 es de aproximadamente 1,8 veces mayor que después de la primera dosis.

Fumarato de formoterol: Después de la administración de **BREZTRI® AEROSPHERE®** por vía inhalatoria en sujetos con EPOC la Cmax se alcanzó en 20 a 60 minutos. Mediante análisis farmacocinético poblacional se calculó que el estado de equilibrio se alcanza aproximadamente después de 2 días de administración repetida de **BREZTRI® AEROSPHERE®** y el AUC0-12 es de aproximadamente 1,4 veces mayor que después de la primera dosis.

Distribución

Budesonida: Mediante análisis farmacocinético poblacional se determinó que el volumen de distribución aparente de budesonida en estado de equilibrio en sujetos con EPOC es de 1200 l aproximadamente. En el rango de concentración de 1-100 nmol/l, la media de la unión a las proteínas plasmáticas de budesonida varió entre 86% y 87%.

Bromuro de glicopirronio: Mediante análisis farmacocinético poblacional se determinó que el volumen de distribución aparente de glicopirronio en estado de equilibrio en sujetos con EPOC es de 5500 l aproximadamente. En el rango de concentración de 2-500 nmol/l, la media de la unión a las proteínas plasmáticas de budesonida varió entre 43% y 54%.

Fumarato de formoterol: Mediante análisis farmacocinético poblacional se determinó que el volumen de distribución aparente de fumarato de formoterol en estado de equilibrio en sujetos con EPOC es de 2400 l aproximadamente. En el rango de concentración de 10-500 nmol/l, la media de la unión a las proteínas plasmáticas de budesonida varió entre 46% y 58%.

Eliminación

Budesonida: La budesonida se excretó en la orina y en las heces en la forma de metabolitos. Sólo se detectaron cantidades mínimas de budesonida sin modificaciones en la orina. La vida media efectiva de budesonida en sujetos con EPOC, derivada mediante análisis farmacocinético poblacional, fue de 5 horas aproximadamente.

Bromuro de glicopirronio: Después de la administración IV de 0,2 mg de glicopirronio radiomarcado, 85% de la dosis recuperada se encontró en la orina 48 horas después de la dosis y parte de la radiactividad también se recuperó en la bilis. La semivida efectiva del gliopirronio en sujetos con EPOC, derivada mediante análisis farmacocinético poblacional, fue de 15 horas aproximadamente.

Fumarato de formoterol: La excreción de formoterol se estudió en seis sujetos sanos después de la administración simultánea de formoterol radiomarcado por vías oral e IV. En ese estudio, 62% de la radiactividad de formoterol relacionada con el fármaco se excretó en la orina mientras que 24% se eliminó en las heces. La semivida efectiva de formoterol en sujetos con EPOC derivada mediante análisis farmacocinético poblacional fue de 10 horas aproximadamente.

Metabolismo

Budesonida: Estudios in vitro con homogeneizados de hígado humano demostraron que la budesonida se metabolizó con rapidez y extensamente. Se aislaron e identificaron dos metabolitos mayores, formados mediante biotransformación catalizada por CYP3A4, como 16 α -hidroxiprednisolona y 6 β -hidroxibudesonida. La actividad de corticosteroide de estos dos metabolitos fue menor de 1% de la del compuesto original. No se detectaron diferencias cualitativas entre los patrones metabólicos in vitro e in vivo. Se observó inactivación metabólica mínima en preparaciones de pulmón y suero humanos.

Bromuro de glicopirronio: Según la información publicada en la bibliografía y en un estudio in vitro en hepatocitos humanos el metabolismo desempeña un papel menor en la eliminación de glicopirronio. El CYP2D6 fue la enzima predominante involucrada en el metabolismo de glicopirronio.

Fumarato de formoterol: El metabolismo primario del formoterol es mediante glucuronidación directa y O-desmetilación seguidas de conjugación a metabolitos inactivos. Las vías metabólicas secundarias incluyen desformilación y conjugación con sulfato. Las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C se identificaron como las principales responsables de la O-desmetilación.

Poblaciones específicas

El análisis farmacocinético poblacional no reveló evidencias de un efecto clínicamente significativo de la edad, el sexo, la raza/etnia o el peso corporal sobre la farmacocinética de budesonida, glicopirronio o formoterol.

Pacientes con disfunción hepática

No se realizaron estudios específicos de **BREZTRI® AEROSPHERE®** para evaluar el efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de budesonida, glicopirronio o formoterol.

La disminución de la función hepática puede afectar la eliminación de los corticosteroides. El compromiso de la función hepática afectó la farmacocinética de la budesonida, como se observó con la duplicación de la disponibilidad sistémica después de la ingestión oral. Sin embargo, la farmacocinética de la budesonida intravenosa fue similar en pacientes con cirrosis y en sujetos sanos.

Como la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente mediante el metabolismo hepático, es posible esperar una mayor exposición en pacientes con disfunción hepática severa.

Pacientes con disfunción renal

No se realizaron estudios con **BREZTRI® AEROSPHERE®** que evaluaron el efecto de la disfunción renal sobre la farmacocinética de budesonida, glicopirronio y formoterol.

El efecto de la disfunción renal sobre la exposición a budesonida, glicopirronio y formoterol hasta por 24 semanas se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. El índice de filtración glomerular estimado (IFGe) varió entre 31 y 192 ml/min, representativo de un rango de disfunción renal moderada a función normal. La simulación de la exposición sistémica (AUC₀₋₁₂) en pacientes con EPOC con disfunción renal moderada (IFGe de 45 ml/min) indica un aumento aproximado de 68% para glicopirronio en comparación con los pacientes con EPOC con función renal normal (IFGe >90 ml/min). La función renal no afectó significativamente la exposición a budesonida o formoterol después de la depuración del fármaco con ajuste según la edad o el peso corporal en un análisis farmacocinético poblacional.

Interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la budesonida, el bromuro de glicopirronio y el fumarato de formoterol cuando se administran en combinación por la vía

inhalatoria. No se realizaron estudios específicos de interacciones medicamentosas de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con otros fármacos administrados en forma concomitante.

Ketoconazol e itraconazol: el ketoconazol y el itraconazol, inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP) (CYP3A4), la principal enzima metabólica para los corticosteroides, aumentaron los niveles plasmáticos de budesonida ingerida por vía oral y de budesonida inhalada por vía oral, respectivamente.

Cimetidina: En las dosis recomendadas, la cimetidina, un inhibidor inespecífico de las enzimas CYP, tuvo un efecto leve pero clínicamente insignificante sobre la farmacocinética de la budesonida oral.

Uso en Poblaciones Especiales

Embarazo

Resumen de riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados con **BREZTRI® AEROSPHERE®** o con dos de sus componentes individuales, bromuro de glicopirronio o fumarato de formoterol, en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con el fármaco; sin embargo, hay estudios disponibles para el otro componente, la budesonida.

En estudios de reproducción en animales, la budesonida sola, administrada por vía subcutánea produjo anomalías estructurales, fue embriocida y pesos fetales reducidos en ratas y conejos a 0,3 y 0,75 veces la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos por vía inhalatoria (DDMRHI) respectivamente, pero estos efectos no se observaron en ratas que recibieron dosis inhaladas de hasta 4 veces DDMRHI. Los estudios realizados en mujeres embarazadas que recibieron budesonida inhalada sola durante el embarazo no demostraron un mayor riesgo de anomalías. La experiencia con corticosteroides orales sugiere que los roedores serían más propensos a los efectos teratogénicos de la exposición a corticosteroides que los seres humanos.

El fumarato de formoterol solo, administrado por vía oral en ratas y conejos, produjo anomalías estructurales con dosis 1500 y 61.000 veces más elevadas que la DDMRHI, respectivamente. El fumarato de formoterol también fue embriocida, aumentó la pérdida de crías al nacer y durante la lactancia y disminuyó el peso de las crías en ratas en dosis 110 veces mayores que la DDMRHI. Estos efectos adversos en general se produjeron con grandes múltiplos de la DDMRHI cuando se administró fumarato de formoterol por vía oral para alcanzar elevadas exposiciones sistémicas. No se observaron anomalías estructurales, efectos embriocidas o sobre el desarrollo en ratas que recibieron dosis por vía inhalatoria de hasta 350 veces la DDMRHI.

El bromuro de glicopirronio solo, administrado por vía subcutánea en ratas y conejos, no produjo anomalías estructurales ni afectó la supervivencia fetal con exposiciones de aproximadamente 2700 y 5400 veces la DDMRHI, respectivamente. El bromuro de glicopirronio no tuvo efectos sobre el desarrollo físico, funcional y de la conducta de crías de ratas con exposiciones de hasta 2700 veces la DDMRHI.

Se desconoce el riesgo basal estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos.

Consideraciones clínicas

Trabajo de parto o parto: no se realizaron estudios bien controlados en seres humanos que investigaran los efectos de **BREZTRI® AEROSPHERE®** sobre el trabajo de parto pretérmino o a término. Debido a la posibilidad de interferencia del agonista beta con la contractilidad uterina, el uso de **BREZTRI® AEROSPHERE®** durante el trabajo de parto se debe limitar a las pacientes en quienes el beneficio excede claramente a los riesgos.

Datos

Datos en seres humanos

Los estudios en mujeres embarazadas no demostraron que la budesonida inhalada aumente el riesgo de anomalías cuando se administra durante el embarazo. Los resultados de un

gran estudio epidemiológico prospectivo de cohortes basado en la población, que revisó los datos de tres registros suecos, que abarcaban aproximadamente el 99% de los embarazos, entre 1995 y 1997 (es decir, el Registro Médico de Nacimientos de Suecia, el Registro de Malformaciones Congénitas y el Registro de Cardiología Infantil) no indicaron un mayor riesgo de malformaciones congénitas por el uso de budesonida inhalada en etapas tempranas del embarazo. Se estudiaron malformaciones congénitas en 2014 niños nacidos de mujeres que informaron el uso de budesonida inhalada por asma al comienzo de la gestación (por lo general 10-12 semanas después del último período menstrual), periodo en el que se producen la mayoría de las malformaciones mayores de órganos. La tasa de malformaciones congénitas registradas fue similar a la de la población general (3,8% vs. 3,5%, respectivamente). Además, después de la exposición a la budesonida inhalada, la cantidad de niños nacidos con fisuras orofaciales fue similar al número esperado en la población normal (4 niños vs. 3,3, respectivamente).

Estos mismos datos se utilizaron en un segundo estudio que elevó el total a 2534 niños cuyas madres habían estado expuestas a la budesonida inhalada. En este estudio, la tasa de malformaciones congénitas entre los lactantes cuyas madres habían estado expuestas a la budesonida inhalada al comienzo del embarazo no fue diferente a la de todos los niños nacidos durante el mismo período (3,6%).

Datos en animales

Budesonida

En un estudio de fertilidad y reproducción, se administró por vía subcutánea a ratas macho durante 9 semanas y a hembras, 2 semanas antes del apareamiento y durante todo el período de acoplamiento. La administración continuó en las hembras hasta el destete de las crías. La budesonida causó disminución de la viabilidad prenatal y de la viabilidad de las crías al nacer y durante la lactancia, junto con menor aumento de peso materno, a una dosis 0,3 veces mayor que la DDMRHI (sobre una base de mcg/m^2 con dosis subcutáneas maternas de 20 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{día}$ y mayores). No se observaron estos efectos con una dosis 0,08 veces la DDMRHI (sobre una base de mcg/m^2 a una dosis subcutánea materna de 5 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{día}$).

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis entre los días de gestación 6 y 18, la budesonida produjo pérdidas fetales, disminución del peso fetal y anomalías esqueléticas en una dosis 0,75 veces la DDMRHI (sobre una base de mcg/m^2 a una dosis subcutánea materna de 25 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{día}$). En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis entre los días de gestación 6 y 15, la budesonida causó efectos adversos fetales similares con dosis aproximadamente 8 veces mayores que la DDMRHI (sobre una base de mcg/m^2 a una dosis subcutánea materna de 500 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{día}$). En otro estudio de desarrollo embriofetal en ratas preñadas, no se observaron anomalías estructurales ni efectos embriocidas con dosis de hasta 4 veces la DDMRHI (sobre una base de mcg/m^2 , con dosis inhalatorias maternas de hasta 250 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{día}$).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal, no se observaron efectos sobre el parto en ratas que recibieron dosis de budesonida desde el día 15 de gestación hasta el día 21 posparto, pero se afectó el crecimiento y el desarrollo de las crías. En éstas se redujo la supervivencia y los sobrevivientes tuvieron menores pesos corporales medios al nacer y durante la lactancia con dosis de 0,3 veces la DDMRHI o mayores (sobre una base de mcg/m^2 , con dosis subcutáneas maternas de 20 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{día}$ o mayores). Estos hallazgos se produjeron en presencia de toxicidad materna.

Fumarato de formoterol

En un estudio de fertilidad y reproducción, se administró por vía subcutánea a ratas macho durante 9 semanas y a hembras, 2 semanas antes del apareamiento y durante todo el

período de acoplamiento. La administración continuó en las hembras hasta el día 19 de gestación o hasta el destete de las crías. La administración continuó en los machos hasta las 25 semanas. Se observó hernia umbilical en fetos de ratas con dosis orales 1500 veces superiores a la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con dosis orales maternas de 3000 mcg/kg/día o mayores). Se observó braquignatia en fetos de ratas a una dosis 8000 veces superiores a la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con dosis orales maternas de 15.000 mcg/kg/día). El embarazo se prolongó a una dosis 8000 veces superior a la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con dosis orales maternas de 15.000 mcg/kg/día). Se produjeron muertes fetales y de las crías con dosis aproximadamente 1500 veces superiores a la DDMRHI o mayores (sobre una base de mcg/m², con dosis orales maternas de 3000 mcg/kg/día o mayores) durante la gestación.

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en ratas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis entre los días de gestación 6 y 15, no se observaron anomalías estructurales, efectos embriocidas o del desarrollo con dosis de hasta 350 veces la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con dosis inhalatorias maternas de 690 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en conejas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis entre los días de gestación 6 y 18, se observaron quistes subcapsulares en los hígados fetales a una dosis 61.000 veces mayor que la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con dosis orales maternas de 60.000 mcg/kg/día). No se observaron efectos teratogénicos con dosis hasta 3500 veces mayores que la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con dosis orales maternas de hasta 3500 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, ratas preñadas recibieron formoterol en dosis orales de 0, 210, 840 y 3400 mcg/kg/día desde el día 6 de la gestación (al completarse la implantación) hasta el período de lactancia. La supervivencia de las crías se redujo desde el nacimiento hasta el día 26 posparto en dosis 110 veces la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con dosis orales maternas de hasta 210 mcg/kg/día o mayores), aunque no se observaron evidencias de una relación dosis-respuesta. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo físico, funcional y de comportamiento de las crías de ratas.

Bromuro de glicopirronio

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en ratas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis entre los días de gestación 6 y 17, el bromuro de glicopirronio no produjo anomalías estructurales ni efectos sobre la supervivencia fetal; sin embargo, se produjeron ligeras disminuciones de los pesos corporales de los fetos en presencia de toxicidad materna con la dosis más elevada utilizada, que fue 2700 veces superior a la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con una dosis subcutánea materna de 10.000 mcg/kg/día). Los pesos corporales de los fetos no se vieron afectados con dosis de hasta 270 veces la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con una dosis subcutánea materna de 1000 mcg/kg/día). Se observó toxicidad materna con dosis hasta 270 veces la DDMRHI o mayores (sobre una base de mcg/m², con una dosis subcutánea materna de 1000 mcg/kg/día o mayores).

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en conejas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis entre los días de gestación 6 y 18, el bromuro de glicopirronio no produjo anomalías estructurales ni efectos sobre la supervivencia fetal; sin embargo, se observaron disminuciones leves del peso corporal fetal en presencia de toxicidad materna con la dosis más elevada evaluada, que fue 5400 veces superior a la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con una dosis subcutánea materna de 10.000 mcg/kg/día). Los pesos corporales de los fetos no se vieron afectados con dosis de hasta 540 veces la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con dosis subcutáneas maternas de hasta 1000 mcg/kg/día). Se observó toxicidad materna con dosis hasta 540 veces la DDMRHI o mayores (sobre una base de mcg/m², con dosis subcutáneas maternas de 1000 mcg/kg/día o mayores).

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, ratas preñadas recibieron bromuro de glicopirronio en dosis de 100, 1000 y 10.000 mcg/kg/día desde el día 6 de la gestación y durante el período de lactancia. El aumento de peso de las crías disminuyó ligeramente desde el nacimiento durante el período de lactancia a una dosis 2700 superior a la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con una dosis subcutánea materna de 10.000 mcg/kg/día); sin embargo, el aumento de peso de las crías no se vio afectado después del destete. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo físico, funcional y del comportamiento de las crías con dosis hasta 2700 veces mayores que la DDMRHI (sobre una base de mcg/m², con una dosis subcutánea materna de hasta 10.000 mcg/kg/día). Se observó toxicidad materna desde los días 6 a 18 de gestación con dosis 270 veces superiores a la DDMRHI o mayores (sobre una base de mcg/m², con dosis subcutáneas maternas de 1000 mcg/kg/día o mayores).

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos disponibles sobre los efectos de **BREZTRI® AEROSPHERE®**, la budesonida, el bromuro de glicopirronio o el fumarato de formoterol en niños lactantes o la producción de leche. Como otros ICS, la budesonida está presente en la leche materna (*ver Datos*). No se dispone de datos sobre la presencia de bromuro de glicopirronio o fumarato de formoterol en la leche materna. Se detectaron fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio en el plasma de crías de ratas lactantes de madres expuestas (*ver Datos*). Se deben evaluar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de la madre, de **BREZTRI® AEROSPHERE®** y cualquier efecto adverso potencial sobre el niño lactante o por la afección clínica materna subyacente.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos en seres humanos con budesonida administrada mediante inhalador de polvo seco indican que la dosis diaria total oral de budesonida disponible en la leche materna para el lactante es de aproximadamente 0,3% a 1% de la dosis inhalada por la madre. En el caso de **BREZTRI® AEROSPHERE®** se espera que la dosis de budesonida disponible para el lactante en la leche materna, como porcentaje de la dosis materna, sea similar. No se dispone de datos en seres humanos para formoterol o bromuro de glicopirronio.

Datos en animales

En el estudio de fertilidad y reproducción en ratas, se midieron los niveles plasmáticos de formoterol en las crías a los 15 días del nacimiento (*ver Uso en poblaciones específicas*). Se calculó que la concentración plasmática máxima que las crías recibían de la madre, a la dosis máxima de 15 mg/kg, después de alimentarse era de 4,4% (0,24 nmol/l para una camada vs. 5,5 nmol/l para la madre).

En el estudio de toxicidad reproductiva/del desarrollo en ratas, se midieron los niveles plasmáticos de bromuro de glicopirronio en las crías en el día 4 después del nacimiento. La concentración máxima en las crías fue el 6% de la dosis materna de 10 mg/kg/día (concentración plasmática en las crías de 96 ng/ml 1 hora después de la dosis correspondió a 1610 ng/ml en la madre 0,5 horas después de la dosis).

Uso en pediatría

No está indicado el uso de **BREZTRI® AEROSPHERE®** en niños. No se ha establecido la seguridad y la efectividad de **BREZTRI® AEROSPHERE®** en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

De acuerdo con los datos disponibles, no se requieren ajustes de las dosis de **BREZTRI® AEROSPHERE®** en pacientes geriátricos, pero no es posible descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de edad avanzada.

En los Estudios 1 y 2, 1100 pacientes y 343 pacientes, respectivamente, de 65 años o más recibieron **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg dos veces por día. En ambos estudios, en general no se observaron diferencias en la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y otros más jóvenes.

Disfunción hepática

No se realizaron estudios farmacocinéticos formales con **BREZTRI® AEROSPHERE®** en pacientes con disfunción hepática. Sin embargo, como la budesonida y el fumarato de formoterol se eliminan en forma predominante mediante el metabolismo hepático, la alteración de la función hepática podría dar lugar a acumulación de budesonida y fumarato de formoterol en el plasma. Por lo tanto, se debe controlar atentamente a los pacientes con enfermedad hepática severa.

Disfunción renal

No se realizaron estudios farmacocinéticos formales con **BREZTRI® AEROSPHERE®** en pacientes con disfunción renal. En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min/1,73m²) o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, **BREZTRI® AEROSPHERE®** sólo debe utilizarse si el beneficio esperado excede a los riesgos potenciales (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Estudios clínicos

La eficacia clínica de **BREZTRI® AEROSPHERE®** se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos (Estudios 1 y 2)

En pacientes con EPOC moderada a muy severa que permanecieron sintomáticos mientras recibían 2 tratamientos de mantenimiento de la EPOC por vía inhalatoria durante al menos 6 semanas antes de la selección.

El Estudio 1 (NCT02465567) ETHOS se llevó a cabo durante 52 semanas en un total de 8.588 pacientes aleatorizados (1:1:1:1) para recibir **BREZTRI® AEROSPHERE®** (budesonida/bromuro de glicopirronio/fumarato de formoterol 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg), budesonida, bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol [MDI de BGF 160 mcg/18 mcg/9,6 mcg] (el régimen de dosificación del MDI de BGF 160 mcg/18 mcg/9,6 mcg no está aprobado), bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol [MDI de GFF 18 mcg/9.6 mcg] o budesonida y fumarato de formoterol [MDI de BFF 320 mcg/9.6 mcg], todos administrados dos veces por día. El MDI de GFF y el MDI de BFF utilizaron el mismo inhalador y excipientes que **BREZTRI® AEROSPHERE®**.

El Estudio 1 se llevó a cabo en pacientes con antecedentes de 1 o más exacerbaciones moderadas o severas en el año previo a la selección, una relación VEF1/CVF menor de 0,7 y el VEF1 post-broncodilatador menor del 65% del valor normal previsto.

Las características demográficas de la población en todos los grupos de tratamiento del Estudio 1 fueron: media de edad, 65 años, 60% hombres, 85% caucásicos y antecedentes de tabaquismo de 48 atados-años promedio con 41% identificados como fumadores actuales. La media del porcentaje previsto de VEF1 post-broncodilatador fue de 43% (rango 16% a 73%). Al ingreso al estudio, los medicamentos más frecuentes para la EPOC fueron ICS + antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) + LABA (39%), ICS + LABA (31%) y LAMA + LABA (14%).

En el Estudio 1, el criterio de valoración primario fue la tasa de exacerbaciones de EPOC moderadas o severas para **BREZTRI® AEROSPHERE®** en comparación con el MDI de GFF y el MDI de BFF.

El Estudio 2 (NCT02497001) KRONOS se llevó a cabo durante 24 semanas, en un total de 1.896 pacientes aleatorizados (2:2:1:1) para recibir **BREZTRI® AEROSPHERE®** (budesonida/bromuro de glicopirronio/fumarato de formoterol 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg),

bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol [MDI de GFF 18 mcg/9,6 mcg], budesonida y fumarato de formoterol [MDI de BFF 320 mcg/9,6 mcg] o comparador activo en forma abierta, todos administrados dos veces por día. El MDI de GFF y el MDI de BFF utilizaron el mismo inhalador y excipientes que **BREZTRI® AEROSPHERE®**.

El Estudio 2 se llevó a cabo en pacientes con una relación VEF1/CVF post-broncodilatador en la selección menor de 0,7 y un VEF1 post-broncodilatador menor del 80% del valor normal previsto. No se requería que los pacientes del Estudio 2 tuvieran antecedentes de exacerbaciones moderadas o severas en el año previo a la selección.

Las características demográficas en todos los tratamientos del Estudio 2 fueron: media de edad de 65 años, 71% varones, 50% caucásicos, 45% asiáticos y un antecedente de tabaquismo promedio de 52 atados-años, con un 40% identificados como fumadores actuales. La media del porcentaje de VEF1 post-broncodilatador predictivo fue del 50% (rango 22% a 84%). Al ingreso al estudio, los medicamentos contra la EPOC utilizados con mayor frecuencia fueron ICS + LAMA + LABA (27%), ICD + LABA (38%) y LAMA + LABA (20%).

En el Estudio 2, los criterios de valoración primarios fueron un área bajo la curva de 0-4 horas de VEF1 (AUC0-4 VEF1) en la Semana 24 para **BREZTRI® AEROSPHERE®** en comparación con el MDI de BFF y el cambio desde la evaluación basal en el VEF1 valle previo a la dosis matutina en la Semana 24 para **BREZTRI® AEROSPHERE®** en comparación con el MDI de GFF.

Función pulmonar

En el Estudio 1, se incluyó un subgrupo de pacientes en un subestudio espirométrico con criterios de valoración primarios del AUC0-4 VEF1 en la Semana 24 (ml) y el cambio desde la evaluación basal en el VEF1 valle previo a la dosis matutina en la Semana 24 (ml). **BREZTRI® AEROSPHERE®** demostró un incremento del AUC0-4 VEF1 y del VEF1 valle en la Semana 24 en relación al MDI de BFF y el MDI de GFF (Tabla 1). Los efectos sobre la función pulmonar (media de cambio desde la evaluación basal en el VEF1 valle previo a la dosis matutina) de **BREZTRI® AEROSPHERE®** en comparación con el MDI de GFF y el MDI de BFF se observaron en todos los puntos de medición durante el transcurso del estudio (Figura 1).

En el Estudio 2, **BREZTRI® AEROSPHERE®** demostró un incremento del AUC0-4 VEF1 en la Semana 24 en relación al MDI de BFF y un aumento en la media de cambio desde la evaluación basal en el VEF1 valle previo a la dosis matutina en la Semana 24 en comparación con el MDI de GFF (Tabla 1). La comparación de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con el MDI de GFF en la media de cambio desde la evaluación basal en el VEF1 valle previo a la dosis matutina en la Semana 24 no fue estadísticamente significativa.

En ambos estudios se observaron mejoras constantes en la función pulmonar en subgrupos de pacientes clasificados por edad, sexo grado de limitación al flujo de aire (moderada, severa y muy severa) y uso previo de ICS.

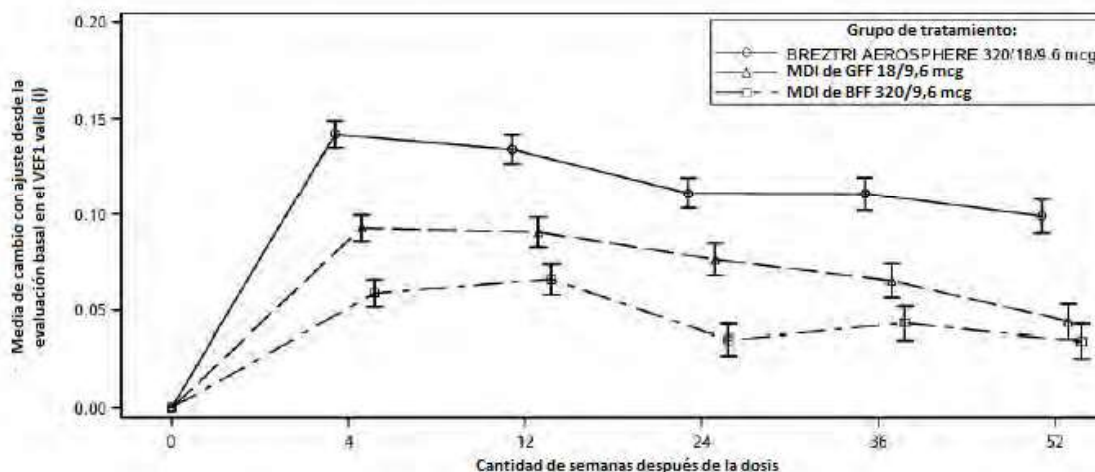
Tabla 1: Cambio en el AUC0-4 VEF1 y media de cambio de cuadrados mínimos (LS) desde la evaluación basal en el VEF1 valle previo a la dosis matutina (ml) en la Semana 24 en el Estudio 1 (subestudio espirométrico) y en el Estudio 2¹

Tratamiento	N	AUC ₀₋₄ VEF ₁ en la Semana 24	N	Cambio desde la evaluación basal en el VEF1 previo a la
-------------	---	---	---	---

		Diferencia con respecto a		dosis matutina en la Semana 24		
		MDI de GFF	MDI de BFF	MDI de GFF	MDI de BFF	
Estudio 1 (Subestudio)						
Breztri Aerospere	633	N=588 53 ml (29, 77)	N=605 119 ml (95, 143)	634	N=586 35 ml (12, 57)	N= 608 76 ml (54, 99)
Estudio 2						
Breztri Aerospere	436	N=403 5 ml (-25, 34)	N=201 116 ml (80, 152)	565	N= 522 13 ml (-9, 36)	N=266 74 ml (47, 102)

¹El análisis excluyó los datos espirométricos recolectados después de la discontinuación del tratamiento del estudio.

Figura 1: Media de cambio con ajuste desde la evaluación basal en el VEF1 valle a lo largo del tiempo (estudio 1)¹



¹El análisis excluyó los datos espirométricos recolectados después de la discontinuación del tratamiento del estudio.

En el Estudio 2, la mediana de tiempo hasta el comienzo en el Día 1, definida como el aumento de 100 ml desde la evaluación basal en el VEF1, se encontraba dentro de los 5 minutos en pacientes que recibieron **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg. En el Estudio 1, los pacientes tratados con **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg en promedio utilizaron menos medicación de rescate diaria durante 24 semanas en comparación con los pacientes tratados con el MDI de GFF 18 mcg/9,6 mcg y el MDI de BFF 320 mcg/9,6 mcg.

Exacerbaciones

En el Estudio 1, el criterio de valoración primario fue la tasa de exacerbaciones de EPOC moderadas a severas durante el tratamiento en pacientes tratados con **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg en comparación con el MDI de GFF y el MDI de BFF.

Las exacerbaciones se definieron como empeoramiento de 2 síntomas mayores o más (disnea, volumen y color del esputo) o empeoramiento de 1 síntoma mayor junto con 1 de cualquiera de los siguientes síntomas menores: tos, sibilancias, dolor de garganta, resfrío (secreción y/o congestión nasal) y fiebre sin otra causa durante al menos 2 días consecutivos. La severidad de las exacerbaciones se consideró moderada si se requería tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos y se consideró severa si daban lugar a hospitalizaciones o muerte.

En el Estudio 1, el tratamiento con **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg demostró una disminución de la tasa de exacerbaciones moderadas o severas de EPOC durante el tratamiento en el período de 52 semanas en comparación con el MDI de GFF y el MDI de BFF (ver la Tabla 2).

Tabla 2: Tasas de exacerbaciones moderadas o severas durante 52 semanas en el Estudio 1¹

Tratamiento ² (N)	Tasa media anual	Cociente de tasas vs. Comparador (IC 95%)	% de disminución de la tasa de exacerbaciones (IC 95%)	Valor P
Breztri Aerosphere (N=2137)	1,08	N/A	N/A	N/A
MDI DE GFF (N=2120)	1,42	0,76 (0,69, 0,83)	24 (17, 31)	p<0,0001
MDI DE BFF (N=2131)	1,24	0,87 (0,79, 0,95)	13 (5, 21)	p=0,0027

¹Los análisis durante el tratamiento excluyeron los datos de exacerbaciones recolectados después de la discontinuación del tratamiento del estudio

²Breztri (Breztri Aerosphere) = budesonida/bromuro de glicopirronio/fumarato de formoterol 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg; MDI de GFF = bromuro de glicopirronio/fumarato de formoterol 18 mcg/9,6 mcg; MDI de BFF = budesonida/fumarato de formoterol 320 mcg/9,6 mcg.

En el Estudio 2, el tratamiento con **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg redujo la tasa anual de exacerbaciones moderadas o severas de EPOC durante el tratamiento en comparación con el MDI de GFF 18 mcg/9,6 mcg (cociente de tasas [IC 95%]: 0,48 [0,37, 0,64] y con el MDI de BFF 320 mcg/9,6 mcg (cociente de tasas [IC 95%]: 0,82 [0,58, 1,17]). La comparación de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con el MDI de GFF no fue estadísticamente significativa debido a una falla en una posición más alta en la jerarquía de análisis.

Calidad de vida relacionada con la salud

En ambos estudios, la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el análisis de las respuestas al Cuestionario de síntomas Respiratorios de Saint George (SGRQ), que se definió como una mejoría en la puntuación del SGRQ desde la evaluación basal de 4 o más.

En el Estudio 1, el porcentaje de pacientes con respuesta al SGRQ durante el tratamiento en la Semana 24 fue mayor para los tratados con **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg (50%) en comparación con el MDI de GFF 18 mcg/9,6 mcg (43%; índice de probabilidades (odds ratio) 1,4; IC 95%: 1,2, 1,5) y el MDI de BFF 320 mcg/9,6 mcg (45%; índice de probabilidades (odds ratio) 1,4; IC 95%: 1,1, 1,4). Se observaron diferencias similares entre los tratamientos en la Semana 52.

En el Estudio 2, el porcentaje de pacientes con respuesta al SGRQ durante el tratamiento en la Semana 24 fue mayor para los tratados con **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg (50%) en comparación con el MDI de GFF 18 mcg/9,6 mcg (44%; índice de probabilidades (odds ratio) 1,3; IC 95%: 1,0, 1,6) y el MDI de BFF 320 mcg/9,6 mcg (44%;

índice de probabilidades (odds ratio) 1,3; IC 95%: 1,0, 1,6) y el MDI de BFF 320/9,6 mcg (43%; índice de probabilidades (odds ratio) 1,3; IC 95%: 1,0, 1,7).

Toxicología No Clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad o alteración de la fertilidad con Breztri® Aerosphere®; sin embargo, a continuación, se describen estudios separados de budesonida, bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol.

Budesonida

Se realizaron estudios a largo plazo en ratas y ratones utilizando la administración oral para evaluar el potencial carcinogénico de budesonida.

En un estudio de 2 años en ratas Sprague-Dawley, la budesonida produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de gliomas en ratas macho a una dosis oral de 50 mcg/kg (aproximadamente equivalente a la DDMRHI sobre una base de mcg/m²). No se observó tumorigenicidad en ratones macho y hembras a dosis orales respectivas de hasta 25 y 50 mcg/kg (aproximadamente equivalente a la DDMRHI sobre una base de mcg/m²). En otros 2 estudios de 2 años en ratones macho Fischer y Sprague-Dawley, la budesonida no produjo gliomas a una dosis oral de 50 mcg/kg (aproximadamente equivalente a la DDMRHI sobre una base de mcg/m²). Sin embargo, en las ratas macho Sprague-Dawley, la budesonida causó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de tumores hepatocelulares a una dosis oral de 50 mcg/kg (aproximadamente equivalente a la DDMRHI sobre una base de mcg/m²). Los corticosteroides de referencia concurrentes (prednisolona y acetona de triamcinolona) en estos dos estudios mostraron hallazgos similares.

En un estudio de carcinogenicidad de 91 semanas en ratones, la budesonida no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en dosis orales de hasta 200 mcg/kg (aproximadamente 2 veces la DDMRHI sobre una base de mcg/m²).

La budesonida no fue mutagénica ni clastogénica en la prueba de la placa de Salmonella/microsomas de Ames, en la prueba de micronúcleos en ratones, en la prueba de linfoma de ratón, en la prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, en la prueba letal recesiva ligada al sexo en Drosophila melanogaster y en el análisis de reparación del ADN en cultivos de hepatocitos de ratas.

La fertilidad y el desempeño reproductivo no fueron afectados en ratas con dosis subcutáneas de hasta 80 mcg/kg (aproximadamente igual a la DDMRHI sobre una base de mcg/m²). Sin embargo, se produjo disminución de la viabilidad prenatal y de la viabilidad de las crías al nacer y durante la lactancia, junto con disminución del aumento de peso corporal materno, con dosis subcutáneas de 20 mcg/kg o más (0,3 veces la DDMRHI sobre una base de mcg/m²). Estos efectos no se observaron a 5 mcg/kg 0,3 veces la DDMRHI sobre una base de mcg/m²).

Bromuro de glicopirronio

Se realizaron estudios a largo plazo en ratones con la administración inhalatoria y en ratas, con la administración oral, para evaluar el potencial carcinogénico del bromuro de glicopirronio.

En un estudio de carcinogenicidad inhalatoria de 24 meses en ratones B6C3F1, el bromuro de glicopirronio no produjo evidencias de tumorigenicidad cuando se administró a machos o hembras en dosis de hasta 705 y 335 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 95 y 45 veces la DDMRHI de bromuro de glicopirronio sobre una base de mcg/m², respectivamente).

En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratas, el bromuro de glicopirronio no produjo evidencias de tumorigenicidad cuando se administró a machos o hembras por sonda oral en dosis de hasta 40.000 mcg/kg/día (aproximadamente 11.000 veces la DDMRHI del bromuro de glicopirronio sobre una base de mcg/m²).

El bromuro de glicopirronio no fue mutagénico ni clastogénico en la prueba de la placa de Salmonella/microsomas de Ames, en el ensayo in vitro de micronúcleos en células de mamífero en células TK6 o en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas.

Los índices de fertilidad y de desempeño reproductivo no fueron afectados en ratas machos y hembras que recibieron bromuro de glicopirronio por vía subcutánea en dosis de hasta 10.000 µg/kg/día (aproximadamente 2700 veces la DDMRHI del bromuro de glicopirronio sobre una base de mcg/m²).

Fumarato de formoterol

Se realizaron estudios a largo plazo en ratones con la administración oral y en ratas, con la administración inhalatoria para evaluar el potencial carcinogénico del fumarato de formoterol.

En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratones CD-1, el fumarato de formoterol en dosis orales de 100 mcg/kg o mayores (aproximadamente 25 veces la DDMRHI sobre una base de mcg/m²) produjo un aumento de la incidencia de leiomiomas uterinos relacionado con la dosis.

En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratas Sprague-Dawley se observó una mayor incidencia de leiomioma mesoovárico y de leiomiosarcoma uterino con la dosis inhalada de 130 mcg/kg (aproximadamente 65 veces la DDMRHI sobre una base de mcg/m²). No se observaron tumores a 22 mcg/kg (aproximadamente 10 veces la DDMRHI sobre una base de mcg/m²).

De manera similar, se demostraron aumentos de leiomiomas del tracto genital de hembras de roedores con otros fármacos agonistas beta. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el uso humano.

El fumarato de formoterol no fue mutagénico ni clastogénico en la prueba de la placa de Salmonella/microsomas de Ames, en la de linfoma de ratón, en la de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos o en la de micronúcleos en ratas.

Se identificó una disminución de la fertilidad y/o del desempeño reproductivo en machos de ratas tratados con una dosis oral de 15.000 mcg/kg (aproximadamente 2600 veces la DDMRHI sobre una base de AUC). Este efecto no se observó a 3.000 mcg/kg (aproximadamente 1.500 veces la DDMRHI sobre una base de mcg/m²). En un estudio separado con machos de ratas tratados con una dosis oral de 15.000 mcg/kg (aproximadamente 8.000 veces la DDMRHI sobre una base de mcg/m²) se observaron atrofia tubular testicular y restos espermáticos en los testículos y oligospermia en los epidídimos. No se detectaron efectos sobre la fertilidad en hembras de ratas con dosis de hasta 15.000 mcg/kg (aproximadamente 1400 veces la DDMRHI sobre una base de AUC).

INSTRUCCIONES DE USO:

Partes del inhalador BREZTRI® AEROSPHERE® (ver la Figura 1)

- **BREZTRI® AEROSPHERE®** se presenta como un recipiente que se ensambla en un accionador con un indicador de dosis.
- **No** utilice el accionador de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con un recipiente de medicamento de otro inhalador.
- **No** utilice el recipiente de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con un accionador de otro inhalador

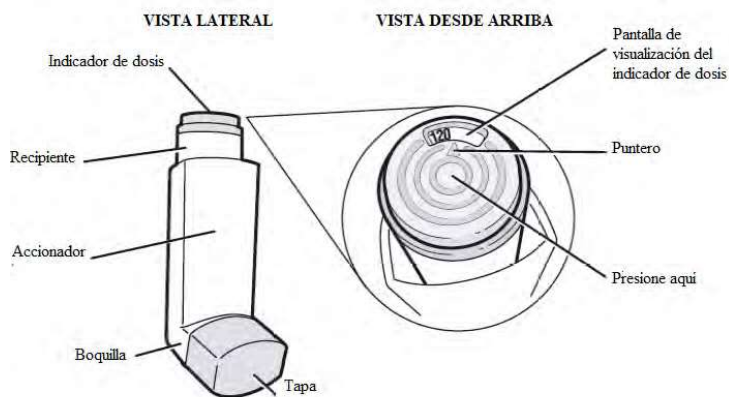


Figura 1

- **BREZTRI® AEROSPHERE®** viene con un indicador de dosis situado en la parte superior del envase de aluminio (**ver la Figura 1**). La ventana del indicador de dosis mostrará cuántas inhalaciones de medicamento quedan. Cada vez que presione el centro del indicador de dosis se accionará el mecanismo para liberar el medicamento.

Antes de utilizar BREZTRI® AEROSPHERE® por primera vez, compruebe que la flecha señale a la derecha de la marca de inhalación “120” en la pantalla de visualización de la dosis (**ver la Figura 1**).

- La flecha estará señalando el 120 después de la actuación de 10 inhalaciones de BREZTRI® AEROSPHERE®. Esto significa que quedan 120 inhalaciones en el recipiente (**ver la Figura 2a**).
- La flecha estará señalando a un punto entre 100 y 120 después de haber tomado otras 10 inhalaciones. Esto significa que quedan 110 inhalaciones del medicamento en el recipiente (**ver la Figura 2b**).
- La flecha estará señalando al 100 después de haber realizado otras 10 inhalaciones. Esto significa que quedan 100 inhalaciones del medicamento en el recipiente (**ver la Figura 2c**).



Figura 2a

120 inhalaciones



Figura 2b

110 inhalaciones



Figura 2c

100 inhalaciones

- La pantalla del indicador de dosis continuará desplazándose cada 10 inhalaciones. El número que muestra la pantalla del indicador de dosis continuará cambiando cada 20 inhalaciones.



Figura 2d

- El color de la ventana del indicador de dosis cambiará a rojo, como se muestra en el área sombreada, cuando sólo queden 20 inhalaciones en el inhalador (ver la Figura 2d).

Preparación de su inhalador BREZTRI® AEROSPHERE® para el uso:

Su inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®** viene en una bolsa de aluminio que contiene un sobre de secado (desecante).

- o Retire el inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®** de la bolsa de aluminio.
- o Deseche la bolsa de aluminio y el sobre desecante. No coma ni inhale el contenido del sobre desecante.
- **BREZTRI® AEROSPHERE®** debe estar a temperatura ambiente antes de utilizarlo.



Figura 3

Preparación de su inhalador BREZTRI® AEROSPHERE®:

Antes de utilizar BREZTRI® AEROSPHERE® por primera vez debe preparar el inhalador.

- Retire la tapa de la boquilla (ver la Figura 3). Compruebe que no haya ningún objeto en el interior de la boquilla antes de utilizarla.
- Sostenga el inhalador en posición vertical alejado de la cara y agítelo bien (ver la Figura 4).

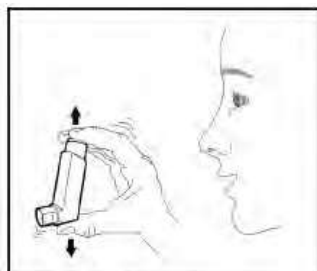


Figura 4

- Presione firmemente el centro del indicador de dosis hacia abajo hasta que el recipiente deje de desplazarse en el accionador, para liberar un disparo de

medicamento por la boquilla (**ver la Figura 5**). Es posible que escuche un suave clic del indicador de dosis mientras realiza la cuenta regresiva durante el uso.



Figura 5

- Repita los pasos de preparación 3 veces más (**ver las Figuras 4 y 5**). Agite bien el inhalador antes de cada accionamiento de preparación.
- Después de realizar la preparación 4 veces, el indicador de dosis estará apuntando a la derecha del “120” (**ver la Figura 1**) y su inhalador ahora está listo para utilizar.
- Coloque nuevamente la tapa hasta que esté listo para utilizar su inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®**.

Utilización de su inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®**:

Paso 1: retire la tapa de la boquilla (**ver la Figura 6**).

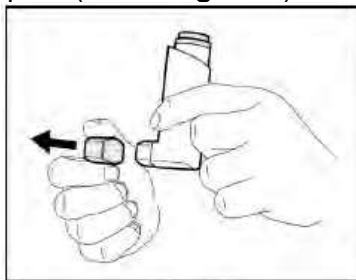


Figura 6

Paso 2: Agite bien el inhalador antes de cada uso (**ver la Figura 7**).

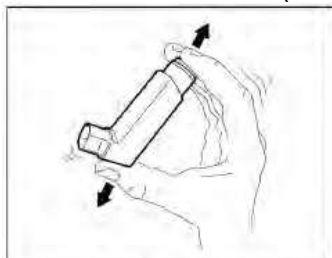


Figura 7

Paso 3: Sostenga el inhalador con la boquilla dirigida hacia usted y exhale todo el aire que pueda por la boca (**ver la Figura 8**).

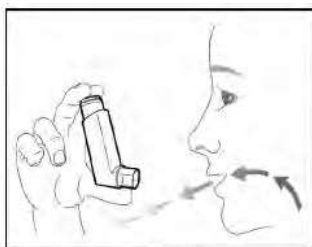


Figura 8

Paso 4: Cierre los labios alrededor de la boquilla e incline la cabeza hacia atrás, manteniendo la lengua por debajo de la boquilla (**ver la Figura 9**).

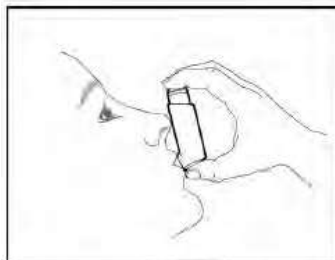


Figura 9

Paso 5: Mientras inhala profundamente y con lentitud presione hacia abajo el centro del indicador de dosis hasta que el recipiente deje de desplazarse en el accionador y se libere una dosis del medicamento (**ver la Figura 10**). Luego deje de presionar el indicador de dosis.

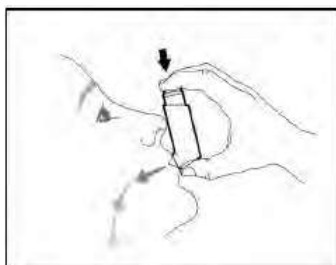


Figura 10

Paso 6: una vez que haya dejado de inhalar, retire la boquilla de su boca. Aguante la respiración todo lo que pueda cómodamente, hasta 10 segundos (**ver la Figura 11**).

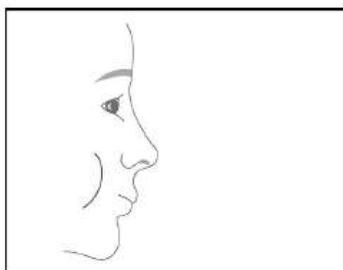


Figura 11

Paso 7: Exhale suavemente (**ver la Figura 12**). Repita los Pasos 2 a 7 para administrar su segunda inhalación de **BREZTRI® AEROSPHERE®**.

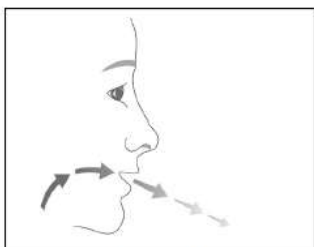


Figura 12

Paso 8: Coloque otra vez la tapa en la boquilla inmediatamente después del uso (**ver la Figura 13**).

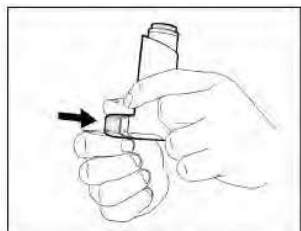


Figura 13

Paso 9: Enjuáguese la boca con agua para eliminar el exceso de medicamento. No trague el agua.

Es importante guardar BREZTRI® AEROSPHERE® en un lugar seco.

Cómo limpiar su inhalador BREZTRI® AEROSPHERE®:

Limpie el inhalador una vez por semana. Es muy importante que lo mantenga limpio para que no se acumule medicamento y bloquee la salida del aerosol por la boquilla (**ver la Figura 14**).

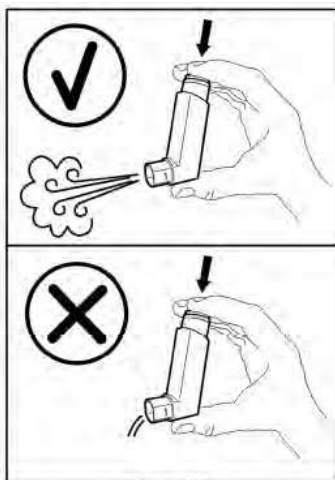


Figura 14

Paso 1: Retire el recipiente del accionador (**ver la Figura 15**). No limpie el recipiente ni lo humedezca.



Figura 15

Paso 2: Retire la tapa de la boquilla.

Paso 3: Sostenga el accionador bajo el grifo y deje correr el agua tibia durante unos 30 segundos. Voltee el accionador y deje correr agua tibia a través de él durante unos 30 segundos (**ver la Figura 16**).

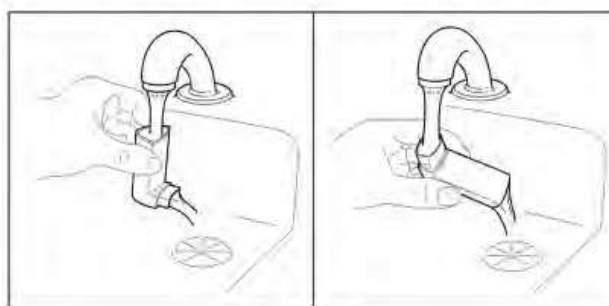


Figura 16

Paso 4: Sacuda toda el agua que pueda del accionador.

Paso 5: Revise el accionador y la boquilla para asegurarse de que cualquier acumulación de medicamento ha sido completamente lavada. Si queda algo, repita los Pasos 3 a 5 de la sección “**Cómo limpiar su inhalador BREZTRI® AEROSPHERE®**”

Paso 6: Permita que el accionador se seque por completo durante la noche (**ver la Figura 17**). No vuelva a colocar el recipiente en el accionador si aún está húmedo.

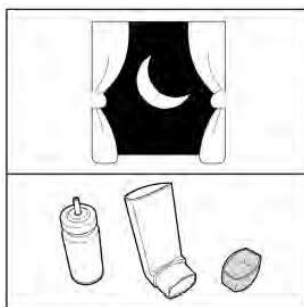


Figura 17

Paso 7: Cuando el accionador esté seco, presione suavemente el recipiente hacia abajo en el accionador. No presione demasiado el recipiente. Esto podría hacer que se liberara una descarga de medicamento.

Paso 8: Prepare nuevamente su inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®** después de cada limpieza. Para prepararlo nuevamente, agite bien el inhalador y presione el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 inhalaciones al aire lejos de su cara. Su inhalador ahora está listo para utilizar.

Si BREZTRI® AEROSPHERE® no se utiliza durante más de 7 días, o se cae, tendrá que volver a prepararlo antes de utilizarlo.

Para volver a preparar el inhalador, agítelo bien y presione el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 inhalaciones al aire lejos de su cara. Su inhalador ahora está listo para utilizarlo nuevamente.

CONTRAINDICACIONES:

BREZTRI® AEROSPHERE® está contraindicado en pacientes que demostraron hipersensibilidad a budesonida, bromuro de glicopirronio, formoterol o cualquiera de los excipientes (*ver Advertencias y precauciones*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Eventos serios relacionados con el asma – Hospitalizaciones intubaciones, muertes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **BREZTRI® AEROSPHERE®** en pacientes con asma. **BREZTRI® AEROSPHERE®** no está indicado para el tratamiento del asma.

El uso de agonistas adrenérgico β_2 de acción prolongada (LABA) como monoterapia [sin corticosteroides inhalados (ICS)] para el asma se asocia con mayor riesgo de muerte relacionada con el asma. Los datos disponibles de estudios clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia aumenta el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con asma en pacientes pediátricos y adolescentes. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia con LABA. Cuando se utiliza un LABA en una combinación de dosis fija con ICS, los datos de grandes estudios clínicos no muestran un aumento significativo del riesgo de eventos serios relacionados con asma (hospitalizaciones intubaciones, muertes) en comparación con los ICS solos.

Los datos disponibles no sugieren un mayor riesgo de muerte con el uso de LABA en pacientes con EPOC.

Deterioro de la enfermedad y episodios agudos

No se debe iniciar el tratamiento con **BREZTRI® AEROSPHERE®** en pacientes con deterioro agudo de EPOC, que puede ser una afección potencialmente fatal. No se ha estudiado **BREZTRI® AEROSPHERE®** en pacientes con deterioro agudo de EPOC. El uso de **BREZTRI® AEROSPHERE®** en este contexto no es adecuado.

No se debe utilizar **BREZTRI® AEROSPHERE®** para el alivio de síntomas agudos, es decir, como tratamiento de rescate para el manejo de los episodios agudos de broncoespasmo. No se ha estudiado **BREZTRI® AEROSPHERE®** para el alivio de síntomas agudos y no se deben utilizar dosis adicionales para este fin. Los síntomas agudos se deben tratar con un agonista β_2 de acción corta por vía inhalatoria.

Cuando comienza el tratamiento con **BREZTRI® AEROSPHERE®** se debe indicar a los pacientes que han estado tomando regularmente agonistas β_2 de acción corta por vía inhalatoria (por ejemplo, cuatro veces por día) que suspendan el uso regular de estos fármacos y que sólo los utilicen para el alivio sintomático de síntomas respiratorios agudos. Al prescribir **BREZTRI® AEROSPHERE®**, el médico también debe indicar un agonista β_2 de acción corta por vía inhalatoria e indicar al paciente cómo utilizarlo. El uso creciente del agonistas β_2 por vía inhalatoria es una señal de deterioro de la enfermedad, para lo cual se requiere atención médica inmediata.

La EPOC puede deteriorarse en forma aguda durante un período de horas o crónicamente, en un lapso de varios días o más. Si **BREZTRI® AEROSPHERE®** ya no controla los síntomas o los agonistas β_2 de acción corta por vía inhalatoria son menos efectivos o el paciente requiere más inhalaciones de estos fármacos, podrían ser indicios de deterioro de la enfermedad. En este contexto se debe reevaluar al paciente y al régimen de tratamiento de la EPOC de inmediato. La dosis diaria de **BREZTRI® AEROSPHERE®** no debe aumentarse más allá de la dosis recomendada.

*Evitar el uso excesivo de **BREZTRI® AEROSPHERE®** y evitar el uso con otros agonistas β_2 de acción prolongada*

Como otros fármacos inhalados que contienen agentes β_2 adrenérgicos, **BREZTRI® AEROSPHERE®** no se debe utilizar con mayor frecuencia que la recomendada, en dosis mayores o junto con otros medicamentos que contienen LABA, porque podrían producirse una sobredosis. Se informaron efectos cardiovasculares clínicamente significativos y casos fatales en asociación con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos por vía inhalatoria. Los pacientes que utilizan **BREZTRI® AEROSPHERE®** no deben utilizar otro medicamento que contenga LABA (por ejemplo, salmeterol, fumarato de formoterol, tartrato de arformoterol, indacaterol) por ningún motivo (*ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

Candidiasis orofaríngea

BREZTRI® AEROSPHERE® contiene budesonida, un ICS. Se produjeron infecciones localizadas de la cavidad bucal y la faringe con *Cándida albicans* en sujetos tratados con fármacos inhalados por vía oral que contenían budesonida. Cuando se produce una infección debe tratarse con antifúngicos locales o sistémicos (es decir, por vía oral) adecuados mientras continúa el tratamiento con **BREZTRI® AEROSPHERE®**. En algunos casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento con **BREZTRI® AEROSPHERE®**. Se debe recomendar al paciente que enjuague su boca con agua, sin tragarla después de la administración de **BREZTRI® AEROSPHERE®** para ayudar a disminuir el riesgo de candidiasis orofaríngea.

Neumonía

Se informaron infecciones del tracto respiratorio inferior, incluida neumonía, después de la administración de corticosteroides por vía inhalatoria. Los médicos deben mantenerse atentos ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC porque las características clínicas de la neumonía y de las exacerbaciones a menudo se superponen.

En un estudio de 52 semanas en sujetos con EPOC (n = 8.529), la incidencia de neumonía confirmada fue de 4.2% para **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg (n = 2144), 3.5% para budesonida, bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol (MDI de BGF 160 mcg/18 mcg/9.6 mcg) (n = 2124), 2,3% para un MDI de GFF 18 mcg/9.6 mcg.

En un estudio de 24 semanas de sujetos con EPOC (n = 1.896), la incidencia de neumonía confirmada fue de 1,9% para **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg (n = 639), 1.6% para bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol (MDI de GFF 18 mcg/9.6 mcg) (n = 625) y 1,9% para budesonida y fumarato de formoterol [MDI de GFF 18 mcg/9.6 mcg] (n = 320). No se produjeron casos fatales de neumonía en el estudio.

Inmunosupresión y riesgo de infecciones

Los pacientes que utilizan fármacos inmunosupresores son más susceptibles a la infección que los pacientes sanos. Por ejemplo, la varicela y el sarampión pueden tener un curso más serio o incluso fatal en niños o adultos susceptibles que utilizan corticosteroides.

En estos niños o adultos que no han padecido esas enfermedades o que no están correctamente inmunizados se debe tener especial cuidado para evitar la exposición. No se conoce de qué manera la dosis, la vía y la duración de la administración de corticosteroides afectan el riesgo de presentar una infección diseminada. Tampoco se conoce la contribución al riesgo de la enfermedad subyacente y/o el tratamiento previo con corticosteroides. Si un paciente se expone a la varicela podría estar indicada la profilaxis con inmunoglobulina antivariela zóster (IGVZ). En caso de exposición al sarampión, podría estar indicada la profilaxis con inmunoglobulina intramuscular (IG) de banco (*ver en los respectivos*

prospectos de los envases la información para prescripción completa de IGVZ e IG). Si se produce varicela, podría ser necesario considerar el uso de agentes antivirales.

Los ICS se deben utilizar con precaución, si es que se utilizan, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o latentes de las vías respiratorias; infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas no tratadas o herpes simple ocular.

Traspaso de pacientes del tratamiento con corticosteroides sistémicos

Supresión HHS/insuficiencia suprarrenal

Es necesario prestar especial atención a los pacientes que han sido transferidos de corticosteroides sistémicos a CSI, porque se han producido muertes por insuficiencia suprarrenal en pacientes durante y después del traspaso de corticosteroides sistémicos a ICS con menor disponibilidad sistémica. Después del cambio del tratamiento con corticosteroides sistémicos deben transcurrir varios meses para la recuperación de la función hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal (HHS).

Los pacientes que previamente se habían mantenido con 20 mg diarios de prednisona (o su equivalente) o más serían los más susceptibles, en particular cuando se han retirado casi por completo los corticosteroides sistémicos. Durante este período de supresión HHS, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se exponen a traumatismos, cirugías o infecciones (particularmente gastroenteritis) u otras afecciones asociadas con pérdidas severas de electrolitos. Aunque **BREZTRI® AEROSPHERE®** puede brindar control de los síntomas de EPOC durante estos episodios en las dosis recomendadas aporta cantidades de glucocorticoides sistémicos menores a las fisiológicas y no suministra la actividad de mineralocorticoides que es necesaria para hacer frente a estas emergencias.

Durante períodos de estrés o una exacerbación severa de EPOC, se debe instruir a los pacientes en quienes se han retirado los corticosteroides sistémicos para reanudar los corticosteroides orales (en grandes dosis) de inmediato e indicarles que contacten a un profesional de la salud para recibir nuevas instrucciones. También se debe indicar a estos pacientes que deben llevar una tarjeta que indique que podrían requerir corticosteroides sistémicos suplementarios durante períodos de estrés o una exacerbación severa de la EPOC.

Los pacientes que requieren corticosteroides orales deben retirarse lentamente del tratamiento con corticosteroides sistémicos después de la transferencia a **BREZTRI® AEROSPHERE®**. Se puede disminuir la dosis de prednisona con reducciones semanales de la dosis diaria de 2,5 mg durante el tratamiento con **BREZTRI® AEROSPHERE®**. Durante el retiro de los corticosteroides orales se deben controlar cuidadosamente la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 segundo [VEF1] o flujo espiratorio pico [FEP] matutino), el uso de agonistas β y los síntomas de EPOC. Además, los pacientes se deben observar para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas y vómitos e hipotensión.

Desenmascaramiento de afecciones alérgicas previamente suprimidas por los corticosteroides sistémicos

El traspaso de pacientes del tratamiento con corticosteroides sistémicos a **BREZTRI® AEROSPHERE®** puede desenmascarar afecciones alérgicas previamente suprimidas por los primeros (por ejemplo, rinitis, conjuntivitis, eccema, artritis, afecciones eosinofílicas).

Síntomas de retiro de corticosteroides

Durante el retiro de los corticosteroides orales, algunos pacientes podrían experimentar síntomas de retiro de los corticosteroides con actividad sistémica (por ejemplo, dolor articular y/o muscular, lasitud, depresión) a pesar del mantenimiento o incluso la mejoría de la función respiratoria.

Hipercorticismo y supresión suprarrenal

La budesonida inhalada se absorbe hacia la circulación y puede tener actividad sistémica. No se observaron efectos de la budesonida sobre el eje HHS con las dosis terapéuticas de budesonida de **BREZTRI® AEROSPHERE®**. Sin embargo, si se excede la dosis recomendada o la administración concomitante con un inhibidor potente del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) se podría producir disfunción HHS (*ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción*).

Debido a la posibilidad de absorción sistémica significativa de ICS, se deben observar atentamente los pacientes tratados con **BREZTRI® AEROSPHERE®** para detectar cualquier evidencia de efectos sistémicos del corticosteroide. Se debe prestar especial atención al observar a los pacientes en períodos posoperatorios o de estrés para identificar indicios de una respuesta suprarrenal inadecuada.

Es posible que se produzcan efectos sistémicos de corticosteroides, como Hipercorticismo y supresión suprarrenal (incluida una crisis suprarrenal) en un pequeño número de pacientes que sean sensibles a estos efectos. En caso de producirse, se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Interacciones medicamentosas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4

Se debe proceder con precaución cuando se considere la administración concomitante de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con ketoconazol por períodos prolongados y otros inhibidores potentes conocidos de CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) porque podrían producirse efectos adversos relacionados con el aumento de la exposición sistémica a budesonida (*ver Interacciones con otros medicamentosas y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas*).

Broncoespasmo paradójico

Como otros tratamientos por vía inhalatoria, **BREZTRI® AEROSPHERE®** puede producir broncoespasmo paradójico, potencialmente fatal en ocasiones. Si se produce broncoespasmo paradójico después de la administración de **BREZTRI® AEROSPHERE®**, se debe tratar de inmediato con un broncodilatador de acción corta inhalado; **BREZTRI® AEROSPHERE®** se debe discontinuar de inmediato e indicar el un tratamiento alternativo.

Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia

Se informaron reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de budesonida, bromuro de glicopirronio o fumarato de formoterol, los componentes de **BREZTRI® AEROSPHERE®**. Si se producen signos sugestivos de reacciones alérgicas, en particular, angioedema (incluidas dificultades respiratorias o para tragar y tumefacción de la lengua, los labios y la cara), urticaria o erupción cutánea. Se debe suspender de inmediato la administración de **BREZTRI® AEROSPHERE®** y considerar la indicación de un tratamiento alternativo (*ver Contraindicaciones*).

Efectos cardiovasculares

Como otros agonistas β_2 , el fumarato de formoterol puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, medidos por aumento de la frecuencia del pulso, de la presión arterial sistólica o diastólica y también, arritmias cardíacas, como taquicardia supraventricular y extrasístoles (*ver Farmacología clínica*).

Si se producen estos efectos podría ser necesario interrumpir la administración de **BREZTRI® AEROSPHERE®**. Además, se informó que los agonistas β producen cambios electrocardiográficos, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST aunque se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, **BREZTRI® AEROSPHERE®** se debe utilizar con precaución en pacientes con

trastornos cardiovasculares, en especial insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

Disminución de la densidad mineral ósea

Se observaron disminuciones de la densidad mineral ósea (DMO) con la administración prolongada de productos que contienen ICS. Se desconoce la significación clínica de pequeños cambios en la DMO en lo que respecta a las consecuencias a largo plazo, como fracturas. Se deben controlar los pacientes con factores de riesgo mayores para la disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis, estado posmenopáusico, consumo de tabaco, edad avanzada, mala nutrición o uso crónico de fármacos que pueden disminuir la masa ósea (por ejemplo, anticonvulsivos, corticosteroides orales) y tratarlos con las pautas de atención establecidas. Debido a que los pacientes con EPOC a menudo tienen múltiples factores de riesgo para la disminución de la DMO, se recomienda evaluar la DMO antes de comenzar el tratamiento con **BREZTRI® AEROSPHERE®** y periódicamente durante él. Si se observan disminuciones significativas de la DMO y **BREZTRI® AEROSPHERE®** aún se considera clínicamente importante para el tratamiento de la EPOC de un paciente en particular, se debe considerar seriamente el uso de un tratamiento para tratar o prevenir la osteoporosis.

En un subgrupo de pacientes con EPOC en un estudio de 24 semanas con una extensión de seguridad de 28 semanas que evaluó **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320/18/9,6 mcg y MDI de GFF 18/9,6 mcg, se analizaron los efectos sobre los criterios de valoración de la DMO. Se evaluó la DMO basal y a las 52 semanas con absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA). La media del porcentaje de cambio de la DMO desde la evaluación basal fue de -0,1% para **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320/18/9,6 mcg y de 0,4% para el MDI de GFF 18/9,6 mcg (ver *Estudios clínicos*).

Glaucoma y cataratas, empeoramiento de glaucoma de ángulo estrecho

Se informaron glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas en pacientes con EPOC después de la administración prolongada de ICS o con el uso de anticolinérgicos por vía inhalatoria. **BREZTRI® AEROSPHERE®** se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Médicos y pacientes deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de glaucoma agudo de ángulo estrecho (por ejemplo, dolor o molestias oculares, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema de córnea). Se debe indicar a los pacientes que consulten de inmediato al médico si apareciera cualquiera de estos signos o síntomas. Considerar la derivación a un oftalmólogo de pacientes que presenten síntomas oculares o que utilicen **BREZTRI® AEROSPHERE®** por un período prolongado.

En un estudio de 52 semanas que evaluó **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320/18/9,6 mcg, un MDI de GFF 18/9,6 mcg y un MDI de BFF 320/9,6 mcg en sujetos con EPOC, la incidencia de cataratas varió en los grupos entre 0,7% y 1,0%.

Empeoramiento de retención urinaria

Como todos los tratamientos que contienen anticolinérgicos, **BREZTRI® AEROSPHERE®** se debe utilizar con precaución en pacientes con retención urinaria. Médicos y pacientes deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical (por ejemplo, dificultad para orinar, micción dolorosa), en especial en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical. Se debe indicar a los pacientes que consulten de inmediato al médico si apareciera cualquiera de estos signos o síntomas.

Afecciones coexistentes.

Como todos los tratamientos que contienen aminos simpaticomiméticas, **BREZTRI® AEROSPHERE®** se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o

tirotoxicosis y en aquellos que presentan respuestas inusuales a las aminas simpaticomiméticas. Se reportó, que dosis del agonista β_2 adrenérgico albuterol, cuando se administra por vía intravenosa, agravan una diabetes mellitus y una cetoacidosis preexistente.

Hipocalcemia e hiperglucemia

Los agonistas β -adrenérgicos pueden producir hipocalcemia significativa en algunos pacientes, posiblemente a través de una derivación intracelular, lo que tiene el potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere suplementación. Los tratamientos con agonistas β_2 pueden producir hipoglucemia transitoria en algunos pacientes.

Uso en deportistas:

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

BREZTRI® AEROSPHERE® no contiene Lactosa.

BREZTRI® AEROSPHERE® no contiene Gluten.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se realizaron estudios formales de interacciones medicamentosas con Breztri® Aerosphere®.

Inhibidores del citocromo P450 3A4

La vía principal de metabolismo de los corticosteroides, incluida la budesonida, un componente de **BREZTRI® AEROSPHERE®** es a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Después de la administración oral de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, aumentó la concentración plasmática media de budesonida administrada por vía oral. La administración concomitante de un inhibidor de CYP3A4 puede inhibir el metabolismo de budesonida y aumentar su exposición sistémica. Se debe proceder con precaución cuando se considere la administración concomitante de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con ketoconazol y otros inhibidores potentes conocidos de CYP3A4 por períodos prolongados (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) (*ver Advertencias y precauciones*).

Fármacos adrenérgicos

Si fuera necesario administrar fármacos adrenérgicos adicionales por cualquier vía, se deberán utilizar con precaución porque se podrían potenciar los efectos del formoterol, un componente de **BREZTRI® AEROSPHERE®**, sobre el sistema simpático (*ver Advertencias y precauciones*).

Derivados de las xantinas, esteroides o diuréticos

El tratamiento concomitante con derivados de las xantinas, esteroides o diuréticos puede potenciar el efecto hipocalémico de los agonistas β_2 adrenérgicos, como formoterol, un componente de **BREZTRI® AEROSPHERE®**.

Diuréticos no ahorradores de potasio

La hipocalcemia y/o los cambios ECG que pueden ser el resultado de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como diuréticos tiazídicos de asa) pueden ser agravados agudamente por los agonistas β_2 , en especial cuando se excede la dosis recomendada del agonista β_2 .

Inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, fármacos que prolongan el intervalo QTc

Como otros agonistas β_2 , **BREZTRI® AEROSPHERE®** se debe administrar con extrema precaución a pacientes que se encuentren en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos u otros fármacos con capacidad para prolongar el intervalo QTc porque la acción de los agonistas adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular puede potenciarse por estos agentes. Los fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc pueden estar asociados a un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

Agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos

Los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (betabloqueantes) y **BREZTRI® AEROSPHERE®** pueden interferir mutuamente con sus efectos cuando se administran simultáneamente. Los betabloqueantes no sólo bloquean los efectos terapéuticos de los agonistas β_2 , sino que también pueden causar broncoespasmo severo en pacientes con EPOC. Por lo tanto, los pacientes con EPOC normalmente no deben tratarse con betabloqueantes. Sin embargo, en ciertas circunstancias, por ejemplo, como profilaxis después de un infarto de miocardio, es posible que no haya alternativas aceptables al uso de betabloqueantes en pacientes con EPOC. En estos casos, se deberá considerar el uso de betabloqueante cardioselectivos, aunque se deben utilizar con precaución.

Anticolinérgicos

Existe la posibilidad de una interacción aditiva con medicamentos anticolinérgicos utilizados en forma concomitante. Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con otros fármacos que contienen anticolinérgicos debido a que podrían producirse efectos anticolinérgicos severos (*ver Advertencias y precauciones y Reacciones adversas*).

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con más detalle en otras secciones del prospecto.

- Eventos serios relacionados con asma – hospitalizaciones, intubaciones, muertes (*ver Advertencias y precauciones*)
- Infección por *Candida albicans* (*ver Advertencias y precauciones*)
- Aumento del riesgo de neumonía en la EPOC (*ver Advertencias y precauciones*)
- Inmunosupresión y riesgo de infecciones (*ver Advertencias y precauciones*)
- Hiperfuncionamiento y supresión suprarrenal (*ver Advertencias y precauciones*)
- Broncoespasmo paradójico (*ver Advertencias y precauciones*)
- Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia (*ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*)
- Efectos cardiovasculares (*ver Advertencias y precauciones*)
- Disminución de la densidad mineral ósea (*ver Advertencias y precauciones*)
- Empeoramiento de glaucoma de ángulo estrecho y cataratas (*ver Advertencias y precauciones*)
- Empeoramiento de retención urinaria (*ver Advertencias y precauciones*)

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de eventos adversos observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y tal vez no reflejen las observadas en la práctica.

La seguridad de **BREZTRI® AEROSPHERE®** se basa en los datos de seguridad de un estudio de exacerbaciones de 52 semanas (Estudio 1) y uno de función pulmonar de 24 semanas con una extensión de seguridad de 28 semanas, que dio como resultado hasta 52 semanas de tratamiento (Estudio 2). En los Estudios 1 y 2, un total de 2783 pacientes recibieron al menos 1 dosis de **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg (*ver Estudios clínicos*).

En los Estudios 1 y 2, los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos: **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol [MDI de GFF 18 mcg/9,6 mcg] o budesonida y fumarato de formoterol [MDI de BFF 320 mcg/9,6 mcg]. Cada tratamiento se administró 2 veces por día.

En el Estudio 1, un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, de 52 semanas un total de 2144 pacientes con EPOC recibieron al menos 1 dosis de **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg (media de edad 64,7 años, 84,9% caucásicos, 59,7% varones en todos los grupos de tratamiento) (*ver Estudios clínicos*).

En el Estudio 2, un estudio aleatorizado, doble ciego de 24 semanas, con una extensión de seguridad a largo plazo de 28 semanas, lo que dio un total de 52 semanas de tratamiento, 639 pacientes recibieron al menos 1 dosis de **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg (media de edad 65,2 años, 50,1% caucásicos, 71,2% varones en todos los grupos de tratamiento) (*ver Estudios clínicos*).

La incidencia de reacciones adversas en el estudio de 52 semanas (Estudio 1) se presenta en la Tabla 3 para los pacientes tratados con **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg, MDI de GFF 18 mcg/9,6 mcg o MDI de BFF 320 mcg/9,6 mcg.

Tabla 3: Reacciones adversas producidas con una incidencia $\geq 2\%$ de los sujetos y más frecuentes con **BREZTRI® AEROSPHERE® que con el MDI de GFF y el MDI de BFF (estudio 1)**

Reacción adversa	Breztri Aerosphere ¹ 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg N=2144 (%)	MDI ¹ de GFF 18 mcg/9,6 mcg N=2125 (%)	MDI ¹ de BFF 320 mcg/9,6 mcg N=2136 (%)
Infección del tracto respiratorio superior	123 (5,7)	102 (4,8)	115 (5,4)
Neumonía	98 (4,6)	61 (2,9)	107 (5,0)
Dolor de espalda	67 (3,1)	55 (2,6)	64 (3,0)
Candidiasis oral	65 (3,0)	24 (1,1)	57 (2,7)
Gripe	63 (2,9)	42 (2,0)	61 (2,9)
Espasmos musculares	60 (2,8)	19 (0,9)	53 (2,5)
Infección de la vía urinaria	58 (2,7)	60 (2,8)	41 (1,9)

Tos	58 (2,7)	50 (2,4)	51 (2,4)
Sinusitis	56 (2,6)	47 (2,2)	55 (2,6)
Diarrea	44 (2,1)	37 (1,7)	38 (1,8)

1 Breztri Aerosphere = budesonida/bromuro de glicopirronio/fumarato de formoterol 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg; MDI de GFF = bromuro de glicopirronio/fumarato de formoterol 18 mcg/9,6 mcg; MDI de BFF = budesonida/fumarato de formoterol 320 mcg/9,6 mcg; todos los tratamientos se administraron dos veces por día.

En los datos del estudio 2 se 24 semanas, las reacciones adversas producidas en sujetos tratados con **BREZTRI® AEROSPHERE®** 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg (n=639) con una incidencia \geq 2% incluyeron disfonía (3,3%) y espasmos musculares (3,3%).

Reacciones adversas adicionales

Otras reacciones adversas que se han asociado con uno o más de los componentes individuales de **BREZTRI® AEROSPHERE®** incluyen: hiperglucemia, ansiedad, insomnio, cefalea, palpitaciones, náuseas, hipersensibilidad, depresión, agitación, inquietud, nerviosismo, temblor, mareos, angina de pecho, taquicardia, arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles), irritación de fauces, broncoespasmo, sequedad de boca, hematomas, retención urinaria, dolor de pecho, signos o síntomas de efectos sistémicos de glucocorticoides (por ejemplo, glándula suprarrenal hipofuncional) y comportamiento anormal.

SOBREDOSIS:

No se informaron casos de sobredosis con **BREZTRI® AEROSPHERE®**. **BREZTRI® AEROSPHERE®** contiene budesonida, bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol; por lo tanto, los riesgos asociados con la sobredosis de los componentes individuales que se describen a continuación se aplican a **BREZTRI® AEROSPHERE®**. El tratamiento de la sobredosis consiste en la discontinuación de **BREZTRI® AEROSPHERE®** junto con la indicación del tratamiento sintomático y/o de sostén adecuado. Podría considerarse el uso prudente de un bloqueador cardioselectivo de los receptores beta, teniendo en cuenta que dicha medicación puede producir broncoespasmo. Se recomienda el monitoreo cardíaco en caso de sobredosis.

Budesonida

Si se utilizan dosis excesivas por períodos prolongados podrían producirse efectos sistémicos de los corticosteroides, como hipercorticismos (*ver Advertencias y precauciones*).

Bromuro de glicopirronio

Las dosis elevadas de bromuro de glicopirronio, un componente de **BREZTRI® AEROSPHERE®**, pueden causar signos y síntomas anticolinérgicos, como náuseas, vómitos, mareos, vahídos, visión borrosa, elevación de la presión intraocular (con dolor, alteraciones visuales o enrojecimiento ocular), estreñimiento tenaz o dificultades para orinar.

Fumarato de formoterol

Una sobredosis de fumarato de formoterol podría causar una exageración de los efectos típicos de los agonistas β_2 : convulsiones, angina, hipertensión, hipotensión, taquicardia, taquiarritmias auriculares y ventriculares, nerviosismo, cefalea, temblor, palpitaciones, calambres musculares, náuseas, mareos, alteraciones del sueño, acidosis metabólica, hiperglucemia, hipocalemia. Como con todos los medicamentos simpaticomiméticos, la

sobredosis de fumarato de formoterol puede asociarse con paro cardíaco e incluso la muerte.

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 Dunkerque 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° 59.434. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-54742208 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.19 21:58:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.19 21:58:06 -03:00

PROSPECTO

(Información para el paciente)

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

Aerosol para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

Antes de empezar a 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 experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto o si presenta algún efecto adverso que considere grave, 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® combina 3 medicamentos, un corticosteroide inhalado (ICS) (budesonida), un anticolinérgico (bromuro de glicopirronio) y un agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada (LABA) (fumarato de formoterol) en un inhalador, suministrados en un aerosol.

- Los ICS como la budesonida ayudan a disminuir la inflamación en los pulmones, que puede dar lugar a algunos problemas respiratorios.
- Los anticolinérgicos, como el bromuro de glicopirronio y los LABA, como el fumarato de formoterol, ayudan a relajar los músculos que rodean a las vías aéreas en sus pulmones para prevenir síntomas como sibilancias, tos, opresión torácica y dificultad para respirar. Estos síntomas pueden producirse cuando los músculos que rodean las vías respiratorias se contraen. Relajar esos músculos hace que sea más difícil respirar.
- **BREZTRI® AEROSPHERE®** es un medicamento de venta bajo receta utilizado para el tratamiento de personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La EPOC es una enfermedad crónica de los pulmones que incluye bronquitis crónica, enfisema o ambos.
- **BREZTRI® AEROSPHERE®** se utiliza como 2 inhalaciones, 2 veces por día (2 puffs a la mañana y 2 al atardecer) para mejorar los síntomas de EPOC, respirar mejor y disminuir la cantidad de exacerbaciones (el empeoramiento de sus síntomas de EPOC durante varios días).

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

En las siguientes condiciones, no utilizar **BREZTRI® AEROSPHERE®**:

- Para el tratamiento del asma. No se sabe si **BREZTRI® AEROSPHERE®** es seguro y efectivo para personas con asma. **BREZTRI® AEROSPHERE®** contiene fumarato de formoterol. El uso de un medicamento LABA, como el fumarato de formoterol, como único tratamiento en el asma, aumenta el riesgo de hospitalizaciones y muerte por problemas relacionados con el asma. En este caso, **BREZTRI® AEROSPHERE®** contiene un ICS, un anticolinérgico y un LABA. Cuando se utilizan juntos un ICS y un LABA, no hay un riesgo significativo de hospitalizaciones y muertes por problemas relacionados con el asma.
- Para aliviar los problemas respiratorios súbitos y no reemplazar al inhalador de rescate. Tenga siempre a mano un inhalador de rescate (un broncodilatador, de acción corta) para tratar los problemas respiratorios súbitos. Si no tiene un inhalador de rescate comuníquese con su médico para que le recete uno.
- En niños. No se sabe si **BREZTRI® AEROSPHERE®** es seguro y efectivo en niños.
- Si usted es alérgico a budesonida, bromuro de glicopirronio, formoterol o a cualquiera de los ingredientes de **BREZTRI® AEROSPHERE®**. Vea la lista completa de ingredientes en la "sección 6- *Contenido del envase e información adicional*"

Antes de utilizar **BREZTRI® AEROSPHERE®**, informe al médico todas las afecciones médicas que presente, incluyendo si:

- Tiene problemas cardíacos
- Tiene presión elevada
- Tiene convulsiones
- Tiene problemas de la glándula tiroides
- Tiene diabetes
- Tiene problemas en el hígado
- Tiene problemas en los riñones
- Tiene huesos débiles (osteoporosis)
- Tiene un problema en su sistema inmunológico
- Tiene problemas oculares, como glaucoma o cataratas. **BREZTRI® AEROSPHERE®** puede empeorar su glaucoma.
- Tiene problemas en la próstata o en la vejiga o dificultad para orinar. **BREZTRI® AEROSPHERE®** puede empeorar estos problemas.
- Tiene algún tipo de infección por virus, bacterias, hongos o parásitos.
- Está expuesto a varicela o sarampión.
- Está embarazada o planea un embarazo. No se sabe si **BREZTRI® AEROSPHERE®** puede dañar el bebé por nacer.
- Está amamantando. No se sabe si los medicamentos que contiene **BREZTRI® AEROSPHERE®** pasan a la leche materna y si pueden dañar a su bebé. Usted y su médico deben decidir si va a utilizar **BREZTRI® AEROSPHERE®** mientras amamanta.

Informe a su médico sobre cualquier medicamento que esté tomando, ya sea de venta libre o recetado, vitaminas y/o suplementos a base de hierbas. **BREZTRI® AEROSPHERE®** y otros medicamentos pueden interactuar entre sí. Esto podría causar efectos adversos serios.

Informe especialmente a su médico si está tomando:

- Anticolinérgicos (incluidos tiotropio, ipratropio, aclidinio y umeclidinio)
- Otros LABA (incluidos salmeterol, fumarato de formoterol, tartrato de arformoterol, vilanterol, olodaterol o indacaterol)
- Atropina
- Medicamentos antifúngicos o anti-VIH

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrar a su médico y a su farmacéutico cada vez que obtenga un nuevo medicamento.

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que **BREZTRI® AEROSPHERE®** contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

BREZTRI® AEROSPHERE® no contiene Lactosa.

BREZTRI® AEROSPHERE® no contiene Gluten.

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

Lea las instrucciones paso a paso para el uso de **BREZTRI® AEROSPHERE®** al final de este prospecto.

- Antes de utilizar **BREZTRI® AEROSPHERE®** asegúrese de que su médico le ha enseñado a utilizar el inhalador y de que comprende cómo utilizarlo correctamente.
- Utilice **BREZTRI® AEROSPHERE®** exactamente como su médico le indique. No utilice **BREZTRI® AEROSPHERE®** con más frecuencia de la prescrita.
- Utilice 2 inhalaciones de **BREZTRI® AEROSPHERE®** 2 veces por día (2 puffs a la mañana y 2 puffs al atardecer).
- No realice más de 2 inhalaciones de **BREZTRI® AEROSPHERE®** 2 veces por día.
- Si omite una dosis (2 puffs) de **BREZTRI® AEROSPHERE®**, debe administrarla lo antes posible y administrar la dosis siguiente en el horario habitual. No administre más de una dosis para compensar una dosis omitida.
- Enjuague su boca con agua y escúpala después de cada dosis (2 puffs) de **BREZTRI® AEROSPHERE®**. No trague el agua. Esto ayudará a disminuir las probabilidades de contraer una infección por un hongo (muguet) en la boca y la garganta.
- Si toma una dosis excesiva de **BREZTRI® AEROSPHERE®**, comuníquese con su médico o concurra de inmediato a la sala de urgencias más cercana si presenta algún síntoma inusual, como dificultad para respirar, dolor de pecho, aumento de la frecuencia cardíaca o temblores.

- No accione el inhalador de **BREZTRI® AEROSPHERE®** sobre los ojos. Si **BREZTRI® AEROSPHERE®** entra en contacto con los ojos, enjuáguelos con abundante agua. Si el enrojecimiento persiste comuníquese con su médico.
- No utilice otros medicamentos que contengan LABA o un anticolinérgico por ningún motivo. Pregunte a su médico o farmacéutico si alguno de los otros medicamentos que está tomando contiene LABA o anticolinérgicos.
- No cambie no suspenda ningún medicamento utilizado para controlar o tratar sus problemas respiratorios. Su médico cambiará sus medicamentos según sea necesario.
- **BREZTRI® AEROSPHERE®** no alivia los problemas respiratorios súbitos y no debe tomar dosis adicionales de **BREZTRI® AEROSPHERE®** para aliviar síntomas súbitos. Tenga siempre a mano un inhalador de rescate para tratar los síntomas súbitos. Si no tiene un inhalador de rescate, comuníquese con su médico para que le recete uno.

Comuníquese con su médico de inmediato o busque atención médica de urgencia si:

- Sus problemas para respirar empeoran
- Necesita utilizar su inhalador de rescate con mayor frecuencia que la habitual
- Su inhalador de rescate no es efectivo para aliviar sus síntomas.

INSTRUCCIONES DE USO:

Partes del inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®** (ver la Figura 1)

- **BREZTRI® AEROSPHERE®** se presenta como un recipiente que se ensambla en un accionador con un indicador de dosis.
- **No** utilice el accionador de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con un recipiente de medicamento de otro inhalador.
- **No** utilice el recipiente de **BREZTRI® AEROSPHERE®** con un accionador de otro inhalador

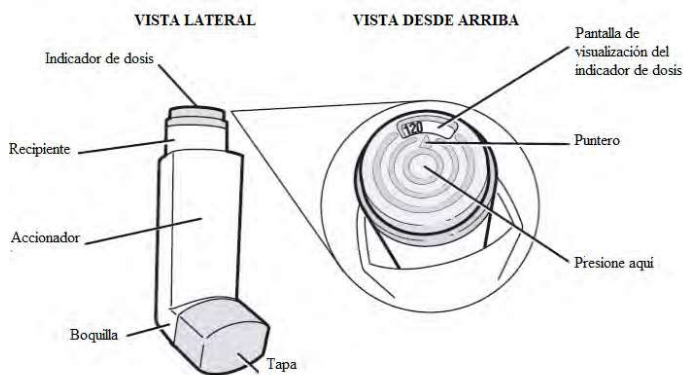


Figura 1

- **BREZTRI® AEROSPHERE®** viene con un indicador de dosis situado en la parte superior del envase de aluminio (ver la Figura 1). La ventana del indicador de dosis mostrará cuántas inhalaciones de medicamento quedan. Cada vez que

presione el centro del indicador de dosis se accionará el mecanismo para liberar el medicamento.

Antes de utilizar BREZTRI® AEROSPHERE® por primera vez, compruebe que la flecha señale a la derecha de la marca de inhalación "120" en la pantalla de visualización de la dosis (**ver la Figura 1**).

- La flecha estará señalando el 120 después de la actuación de 10 inhalaciones de BREZTRI® AEROSPHERE®. Esto significa que quedan 120 inhalaciones en el recipiente (**ver la Figura 2a**).
- La flecha estará señalando a un punto entre 100 y 120 después de haber tomado otras 10 inhalaciones. Esto significa que quedan 110 inhalaciones del medicamento en el recipiente (**ver la Figura 2b**).
- La flecha estará señalando al 100 después de haber realizado otras 10 inhalaciones. Esto significa que quedan 100 inhalaciones del medicamento en el recipiente (**ver la Figura 2c**).



Figura 2a

120 inhalaciones



Figura 2b



Figura 2c

- La pantalla del indicador de dosis continuará desplazándose cada 10 inhalaciones. El número que muestra la pantalla del indicador de dosis continuará cambiando cada 20 inhalaciones.



Figura 2d

- El color de la ventana del indicador de dosis cambiará a rojo, como se muestra en el área sombreada, cuando sólo queden 20 inhalaciones en el inhalador (**ver la Figura 2d**).

Preparación de su inhalador BREZTRI® AEROSPHERE® para el uso:

Su inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®** viene en una bolsa de aluminio que contiene un sobre de secado (desecante).

- o Retire el inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®** de la bolsa de aluminio.
- o Deseche la bolsa de aluminio y el sobre desecante. No coma ni inhale el contenido del sobre desecante.
- **BREZTRI® AEROSPHERE®** debe estar a temperatura ambiente antes de utilizarlo.

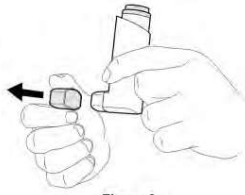


Figura 3

Preparación de su inhalador BREZTRI® AEROSPHERE®:

Antes de utilizar BREZTRI® AEROSPHERE® por primera vez debe preparar el inhalador.

- Retire la tapa de la boquilla (**ver la Figura 3**). Compruebe que no haya ningún objeto en el interior de la boquilla antes de utilizarla.
- Sostenga el inhalador en posición vertical alejado de la cara y agítelo bien (**ver la Figura 4**).

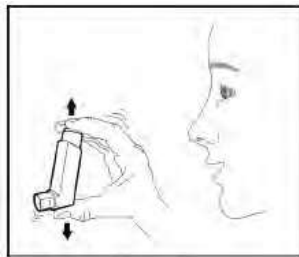


Figura 4

- Presione firmemente el centro del indicador de dosis hacia abajo hasta que el recipiente deje de desplazarse en el accionador, para liberar un disparo de medicamento por la boquilla (**ver la Figura 5**). Es posible que escuche un suave clic del indicador de dosis mientras realiza la cuenta regresiva durante el uso.



Figura 5

- Repita los pasos de preparación 3 veces más (**ver las Figuras 4 y 5**). Agite bien el inhalador antes de cada accionamiento de preparación.
- Después de realizar la preparación 4 veces, el indicador de dosis estará apuntando a la derecha del "120" (**ver la Figura 1**) y su inhalador ahora está listo para utilizar.
- Coloque nuevamente la tapa hasta que esté listo para utilizar su inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®**.

Utilización de su inhalador BREZTRI® AEROSPHERE®:

Paso 1: retire la tapa de la boquilla (**ver la Figura 6**).

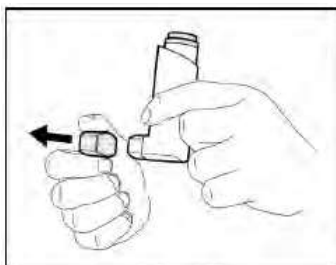


Figura 6

Paso 2: Agite bien el inhalador antes de cada uso (ver la Figura 7).

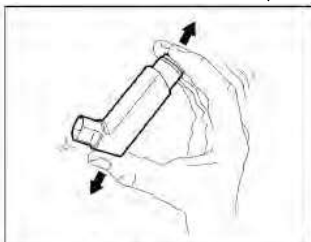


Figura 7

Paso 3: Sostenga el inhalador con la boquilla dirigida hacia usted y exhale todo el aire que pueda por la boca (ver la Figura 8).

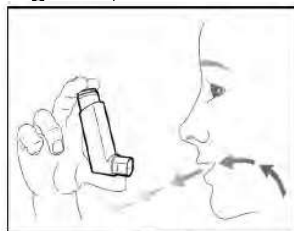


Figura 8

Paso 4: Cierre los labios alrededor de la boquilla e incline la cabeza hacia atrás, manteniendo la lengua por debajo de la boquilla (ver la Figura 9).

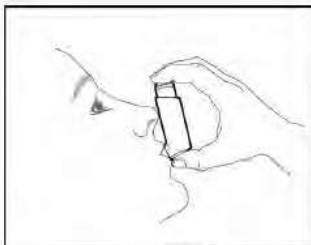


Figura 9

Paso 5: Mientras inhala profundamente y con lentitud presione hacia abajo el centro del indicador de dosis hasta que el recipiente deje de desplazarse en el accionador y se libere una dosis del medicamento (ver la Figura 10). Luego deje de presionar el indicador de dosis.

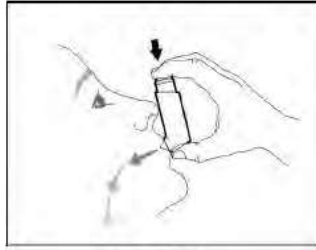


Figura 10

Paso 6: una vez que haya dejado de inhalar, retire la boquilla de su boca. Aguante la respiración todo lo que pueda cómodamente, hasta 10 segundos (**ver la Figura 11**).

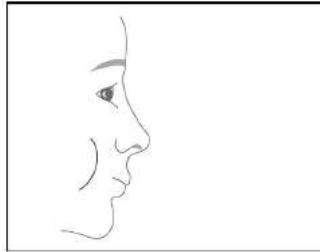


Figura 11

Paso 7: Exhale suavemente (**ver la Figura 12**). Repita los Pasos 2 a 7 para administrar su segunda inhalación de **BREZTRI® AEROSPHERE®**.

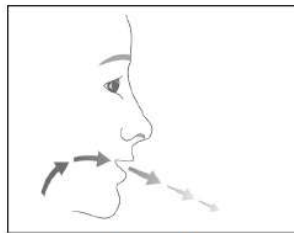


Figura 12

Paso 8: Coloque otra vez la tapa en la boquilla inmediatamente después del uso (**ver la Figura 13**).

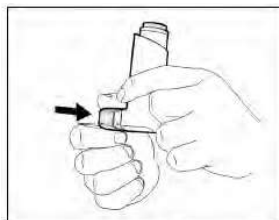


Figura 13

Paso 9: Enjuáguese la boca con agua para eliminar el exceso de medicamento. No trague el agua.

Es importante guardar BREZTRI® AEROSPHERE® en un lugar seco.

Cómo limpiar su inhalador BREZTRI® AEROSPHERE®:

Limpie el inhalador una vez por semana. Es muy importante que lo mantenga limpio para que no se acumule medicamento y bloquee la salida del aerosol por la boquilla (**ver la Figura 14**).

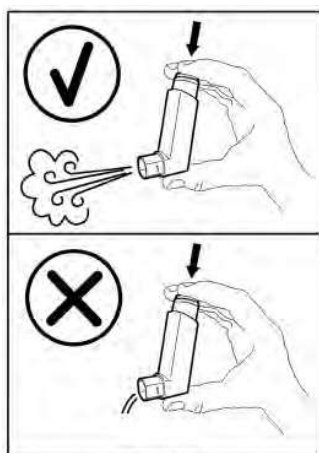


Figura 14

Paso 1: Retire el recipiente del accionador (ver la Figura 15). No limpie el recipiente ni lo humedezca.



Figura 15

Paso 2: Retire la tapa de la boquilla.

Paso 3: Sostenga el accionador bajo el grifo y deje correr el agua tibia durante unos 30 segundos. Voltee el accionador y deje correr agua tibia a través de él durante unos 30 segundos (ver la Figura 16).

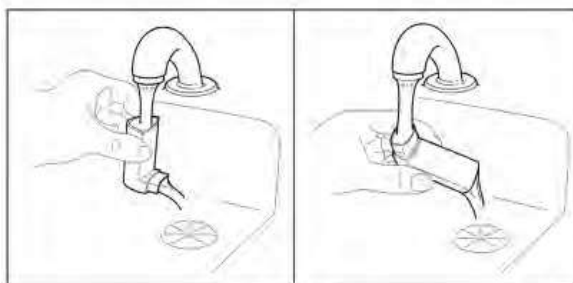


Figura 16

Paso 4: Sacuda toda el agua que pueda del accionador.

Paso 5: Revise el accionador y la boquilla para asegurarse de que cualquier acumulación de medicamento ha sido completamente lavada. Si queda algo, repita los Pasos 3 a 5 de la sección "Cómo limpiar su inhalador BREZTRI® AEROSPHERE®"

Paso 6: Permita que el accionador se seque por completo durante la noche (ver la Figura 17). No vuelva a colocar el recipiente en el accionador si aún está húmedo.

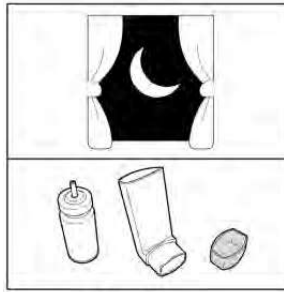


Figura 17

Paso 7: Cuando el accionador esté seco, presione suavemente el recipiente hacia abajo en el accionador. No presione demasiado el recipiente. Esto podría hacer que se liberara una descarga de medicamento.

Paso 8: Prepare nuevamente su inhalador **BREZTRI® AEROSPHERE®** después de cada limpieza. Para prepararlo nuevamente, agite bien el inhalador y presione el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 inhalaciones al aire lejos de su cara. Su inhalador ahora está listo para utilizar.

Si BREZTRI® AEROSPHERE® no se utiliza durante más de 7 días, o se cae, tendrá que volver a prepararlo antes de utilizarlo.

Para volver a preparar el inhalador, agítelo bien y presione el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 inhalaciones al aire lejos de su cara. Su inhalador ahora está listo para utilizarlo nuevamente

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.

4. Posibles Efectos Adversos

BREZTRI® AEROSPHERE® puede causar efectos adversos serios, que incluyen:

- Infección por hongos en la boca o en la garganta (muguet). Enjuague la boca con agua, sin tragarla, después de utilizar **BREZTRI® AEROSPHERE®** para ayudar a reducir las probabilidades de contraer muguet.
- Neumonía. Las personas con EPOC tienen más probabilidades de contraer neumonía. **BREZTRI® AEROSPHERE®** puede aumentar las probabilidades de desarrollar una neumonía. Comuníquese con su médico si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:
 - Aumento de la producción de moco (esputo)
 - Cambio en el color del moco
 - Fiebre
 - Escalofríos
 - Aumento de la tos
 - Empeoramiento de los problemas respiratorios
- Sistema inmunológico debilitado y aumento de la probabilidad de contraer infecciones (inmunosupresión).
- Disminución de la función suprarrenal (insuficiencia suprarrenal). La insuficiencia suprarrenal es una afección en la cual las glándulas suprarrenales no producen cantidades suficientes de hormonas esteroides. Esto puede suceder cuando

usted deja de tomar corticosteroides orales (como prednisona) y comienza a tomar un medicamento con un ICS (como **BREZTRI® AEROSPHERE®**). Durante este período de transición cuando su cuerpo se encuentra bajo estrés por fiebre, traumatismos (como por ejemplo un accidente automovilístico), infecciones, cirugía o empeoramiento de los síntomas de la EPOC, la insuficiencia suprarrenal puede agravarse y causar la muerte. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal incluyen:

- Sensación de cansancio
 - Falta de energía
 - Debilidad
 - Náuseas y vómitos
 - Presión sanguínea baja (hipotensión)
- Problemas respiratorios súbitos inmediatamente después de inhalar su medicamento. Si usted experimenta problemas respiratorios súbitos inmediatamente después de inhalar su medicamento, suspenda la administración de **BREZTRI® AEROSPHERE®** y comuníquese con su médico de inmediato.
 - Reacciones alérgicas serias. Comuníquese con su médico o consulte a un servicio de urgencias si presenta alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica seria:
 - Erupción
 - Ronchas
 - Hinchazón de la cara, boca y lengua.
 - Problemas respiratorios
 - Efectos sobre el corazón.
 - Aumento de la presión sanguínea
 - Latido cardíaco rápido o irregular
 - Dolor de pecho
 - Efectos sobre el sistema nervioso
 - Temblor
 - Nerviosismo
 - Adelgazamiento o debilidad de los huesos (osteoporosis)
 - Problemas oculares nuevos o agravados, incluidos glaucoma de ángulo estrecho y cataratas. El glaucoma de ángulo estrecho puede causar pérdida permanente de la visión, si no se trata. Los síntomas de glaucoma de ángulo estrecho agudo pueden incluir:
 - Dolor o molestias oculares
 - Náuseas o vómitos
 - Visión borrosa
 - Observación de halos o colores brillantes alrededor de luces
 - Ojos rojos

Si presenta alguno de estos síntomas comuníquese con su médico de inmediato antes de administrarse otra dosis.

- Retención urinaria. Las personas que utilizan **BREZTRI® AEROSPHERE®** pueden presentar retención urinaria nueva o agravada. Los síntomas de retención urinaria pueden incluir:
 - Dificultad para orinar
 - Micción frecuente
 - Micción dolorosa
 - Micción con chorro débil o por goteo

Si presenta alguno de estos síntomas de retención urinaria, suspenda el uso de **BREZTRI® AEROSPHERE®** y comuníquese con su médico de inmediato antes de administrarse otra dosis.

- Cambios en los valores de los parámetros sanguíneos, incluidos niveles elevados de azúcar en la sangre (hiperglucemia) y niveles bajos de potasio (hipocalemia). Los niveles bajos de potasio pueden causar síntomas de espasmo muscular, debilidad muscular o ritmo cardíaco anormal.

Los efectos adversos frecuentes de **BREZTRI® AEROSPHERE®** incluyen:

- Infección del tracto respiratorio superior
- Neumonía
- Dolor de espalda
- Muguet en la boca o la garganta. Para ayudar a prevenir este efecto, enjuague su boca con agua sin tragarla después de cada uso.
- Dolor articular
- Gripe
- Dolor de cabeza
- Niveles sanguíneos de glucosa elevados
- Espasmos musculares
- Tos
- Inflamación de los senos paranasales
- Diarrea
- Disfonía (voz ronca)
- Micción dolorosa y frecuente (signos de infección de la vía urinaria)
- Náuseas
- Dificultad para el sueño
- Sensación de ansiedad
- Percepción del latido cardíaco (palpitaciones)

Informe a su médico sobre cualquier efecto adverso que lo moleste o que no desaparezca.

Comuníquese con su médico para que le aconseje sobre los efectos secundarios.

"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"

5. Cómo conservar BREZTRI® AEROSPHERE®

Almacenar **BREZTRI® AEROSPHERE®** a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener en un lugar seco alejado del calor y de la luz solar.

Conservar **BREZTRI® AEROSPHERE®** en la bolsa de aluminio sin abrir y ábrala sólo cuando esté listo para utilizarlo.

No perforar el recipiente de **BREZTRI® AEROSPHERE®**.

No utilizar o almacenar **BREZTRI® AEROSPHERE®** cerca del calor o de una llama.

No arroje el recipiente de **BREZTRI® AEROSPHERE®** al fuego o a un incinerador.

Descarte el dispositivo de **BREZTRI® AEROSPHERE®** 3 meses después de abrir la bolsa de aluminio del dispositivo o cuando el indicador de dosis indique cero ("0"), lo que ocurra primero.

6. Contenido del envase e información adicional

No utilice **BREZTRI® AEROSPHERE®** para una afección que no sea la prescrita. Puede pedir a su médico información sobre **BREZTRI® AEROSPHERE®** escrita para profesionales de la salud.

Ingredientes activos: Budesonida micronizada, Bromuro de Glicopirronio y fumarato de formoterol dihidratado.

Ingredientes inactivos: hidrofluoroalcano (HFA 134a) y partículas porosas (constituidas por DSPC [1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina] y cloruro de calcio).

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

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 Dunkerque 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° 59.434. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-54742208 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.19 21:57:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.19 21:57:55 -03:00