

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN-160/7,2/4,8 mcg/dosis.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis administrada (la dosis que sale de la boquilla) contiene budesonida 160 microgramos, bromuro de glicopirronio 9,0 microgramos, equivalente a 7,2 microgramos de glicopirronio y formoterol fumarato dihidratado 5,0 microgramos, equivalente a 4,8 microgramos de formoterol fumarato.

Esto corresponde a una dosis medida de budesonida 170 microgramos, bromuro de glicopirronio 9,6 microgramos, equivalente a 7,7 microgramos de glicopirronio y formoterol fumarato dihidratado 5,3 microgramos, equivalente a 5,1 microgramos de fumarato de formoterol.

Para los excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Aerosol para inhalación oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas y prevenir las exacerbaciones en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) **moderada a grave que requieren tratamiento con una combinación de un corticosteroide inhalado (ICS), un agonista β_2 de acción prolongada (LABA), y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA).**

BREZTRI AEROSPHERE no está indicado para el inicio de la terapia en la EPOC.

4.2. Posología y método de administración

La dosis recomendada y máxima es de dos inhalaciones de BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 **mcg/dosis** dos veces al día, por la mañana y por la noche, por vía oral solamente.

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, debe tomarse lo antes posible y la siguiente dosis debe tomarse a la hora habitual. No se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Niños:

No existe un uso relevante de BREZTRI AEROSPHERE en niños y adolescentes (menores de 18 años) en la indicación de EPOC.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal (consulte la sección 4.4 y la sección 5.2).

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Adultos mayores:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Método de administración:

Para uso por inhalación oral.

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el folleto de información al paciente.

Se debe indicar a los pacientes cómo administrar el producto correctamente y se les debe aconsejar que lean cuidadosamente las instrucciones de uso.

Los pacientes que tienen dificultades para coordinar el accionamiento con la inhalación pueden utilizar BREZTRI AEROSPHERE con una aerocámara para garantizar la administración adecuada del producto.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Asma

BREZTRI AEROSPHERE no está indicado para el tratamiento del asma.

Deterioro de la enfermedad

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

Si los pacientes encuentran que el tratamiento es ineficaz, a pesar de tomar la dosis más alta recomendada de BREZTRI AEROSPHERE, se debe buscar atención médica. El deterioro repentino y progresivo en el control de la EPOC es potencialmente mortal y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. En esta situación, se debe considerar la necesidad de aumentar la terapia, como un tratamiento de corticosteroides orales o con antibióticos si hay una infección.

Transferencia de la terapia oral

Se necesita especial cuidado en pacientes que se transfieran de esteroides orales, ya que pueden permanecer en riesgo de deterioro de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han requerido una terapia con dosis altas de corticosteroides o un tratamiento prolongado con la dosis más alta recomendada de corticosteroides inhalados también pueden estar en riesgo. Estos pacientes pueden mostrar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se exponen a un estrés intenso. Se debe considerar la cobertura adicional de corticosteroides sistémicos durante períodos de estrés o cirugía electiva.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, la administración de BREZTRI AEROSPHERE puede causar broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento con BREZTRI AEROSPHERE y considerar otros tratamientos.

No para uso agudo

BREZTRI AEROSPHERE no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo o para el tratamiento del asma, ni para tratar una exacerbación aguda de la EPOC (es decir, como terapia de rescate).

Efectos cardiovasculares

En cuanto a todos los β 2-agonistas, se debe tener precaución en pacientes con tirotoxicosis y en pacientes con un trastorno cardiovascular grave, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con un intervalo QTc prolongado.

Efectos sistémicos

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en dosis altas prescritas por períodos prolongados.

Es mucho menos probable que estos efectos ocurran con los tratamientos con corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen el síndrome de Cushing, las características cushingoides, la supresión suprarrenal, la disminución de la densidad mineral ósea, la catarata y el glaucoma. Los efectos potenciales sobre la densidad ósea deben considerarse particularmente en pacientes con dosis altas durante períodos prolongados que tienen factores de riesgo coexistentes para

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

la osteoporosis. Los estudios a largo plazo con budesonida inhalada en adultos a dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida) no han mostrado efectos significativos sobre la densidad mineral ósea (ver sección 5.1).

Hipopotasemia e hiperglucemia

En un ensayo clínico de 24 semanas que incluyó un estudio de extensión de seguridad de 28 semanas, y en un estudio de 52 semanas que evaluó BREZTRI AEROSPHERE en sujetos con EPOC, no hubo evidencia de un efecto del tratamiento sobre el potasio. Los efectos metabólicos de la hiperglucemia y la hipopotasemia se pueden observar con altas dosis de agonistas 2-adrenérgicos β . La disminución del potasio sérico suele ser transitoria, no requiriendo suplementación (ver sección 4.5).

Actividad anticolinérgica

Debido a su actividad anticolinérgica, BREZTRI AEROSPHERE debe utilizarse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales con BREZTRI AEROSPHERE en pacientes con insuficiencia renal. Como el glicopirronio se excreta predominantemente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de <30 ml/min) deben ser tratados con BREZTRI AEROSPHERE solo si el beneficio esperado supera el riesgo potencial.

Insuficiencia hepática

Como la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, se puede esperar una mayor exposición en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, BREZTRI AEROSPHERE debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver sección 5.2).

Neumonía

El personal médico debe permanecer atentos al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de tales infecciones pueden superponerse con los síntomas de las exacerbaciones de la EPOC.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con BREZTRI AEROSPHERE.

Medicamentos para la EPOC

No se ha estudiado la administración concomitante de BREZTRI AEROSPHERE con otros fármacos anticolinérgicos y/o de acción prolongada β agonistas 2-adrenérgicos que contengan medicamentos.

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

Interacciones metabólicas

El metabolismo de la budesonida está mediado principalmente por CYP3A4. Se espera que el cotratamiento con inhibidores potentes del CYP3A, por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH y productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos adversos sistémicos (ver sección 4.4 y sección 5.2). Esto es de importancia clínica limitada para el tratamiento a corto plazo (1-2 semanas), pero debe tenerse en cuenta durante el tratamiento a largo plazo con un inhibidor fuerte del CYP3A4.

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, la interacción farmacológica podría producirse con medicamentos que afecten a los mecanismos de excreción renal. *El glicopirronio in vitro* es un sustrato para los transportadores renales OCT2 y MATE1/2K. El efecto de la cimetidina, un inhibidor de la sonda de OCT2 y MATE1, sobre la disposición inhalada de glicopirronio mostró un aumento limitado en su exposición sistémica total (AUC_{0-t}) en un 22% y una ligera disminución en el aclaramiento renal en un 23% debido a la coadministración de cimetidina.

El formoterol no inhibe las enzimas CYP450 a concentraciones terapéuticamente relevantes (ver sección 5.2). La budesonida y el glicopirronio no inhiben ni inducen enzimas CYP450 a concentraciones terapéuticamente relevantes (ver sección 5.2).

Hipopotasemia inducida por fármacos

La posible hipopotasemia inicial puede ser potenciada por medicamentos concomitantes, incluidos los diuréticos no ahorradores de potasio.

β -adrenérgicos

Los bloqueadores beta-adrenérgicos (incluidas las gotas para los ojos) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

Otras interacciones farmacodinámicas

BREZTRI AEROSPHERE debe administrarse con precaución a los pacientes tratados con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc (ver sección 4.4).

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de BREZTRI AEROSPHERE en mujeres embarazadas.

Los datos sobre el uso de budesonida inhalada en más de 2500 embarazos expuestos indican que no hay un aumento del riesgo teratogénico asociado con la budesonida. Los estudios de dosis única en humanos encontraron que cantidades muy pequeñas de glicopirronio pasaron la barrera placentaria. No hay datos adecuados sobre el uso de formoterol o glicopirronio en mujeres embarazadas.

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

No se han realizado estudios de toxicología reproductiva animal con BREZTRI AEROSPHERE. Se ha demostrado que la budesonida induce toxicidad embriofetal en ratas y conejos, un efecto de clase de los glucocorticoides. A dosis muy altas/niveles de exposición sistémica, el formoterol causó pérdidas de implantación, así como disminuciones en el peso al nacer y la supervivencia postnatal temprana, mientras que el glicopirrolato no tuvo efectos significativos sobre la reproducción (ver sección 5.3).

BREZTRI AEROSPHERE solo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

Lactancia materna

Un estudio de farmacología clínica ha demostrado que la budesonida inhalada se excreta en la leche materna. Sin embargo, la budesonida no se detectó en muestras de sangre de lactantes. Sobre la base de los parámetros farmacocinéticos, se estima que la concentración plasmática en el niño es inferior al 0,17% de la concentración plasmática de la madre. En consecuencia, no se prevén efectos debidos a la budesonida en niños amamantados cuyas madres están recibiendo dosis terapéuticas de BREZTRI AEROSPHERE. No se sabe si el glicopirronio o el formoterol se excretan en la leche materna. Se ha reportado evidencia de transferencia de glicopirronio y formoterol a la leche materna en ratas.

La administración de BREZTRI AEROSPHERE a mujeres que están amamantando solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el niño.

Fertilidad

Los estudios en ratas han mostrado ligeras reducciones en la fertilidad solo a niveles de dosis superiores a la exposición humana máxima al formoterol (ver sección 5.3). La budesonida y el glicopirronio individualmente, no causaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad en ratas. Es poco probable que BREZTRI AEROSPHERE administrado a la dosis recomendada afecte la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Según el perfil farmacológico, se espera que BREZTRI AEROSPHERE tenga una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Como BREZTRI AEROSPHERE contiene budesonida, glicopirronio y formoterol, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los componentes pueden esperarse con BREZTRI AEROSPHERE.

La evaluación de seguridad del programa pivotal para BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 mcg/dosis ~~160/7,2/5,0~~ incluyó a 639 sujetos con EPOC en un ensayo de función pulmonar de 24 semanas, y un estudio de extensión de seguridad a largo plazo de 28 semanas, y 2144 sujetos en un ensayo de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis

exacerbación de 52 semanas. Además, 2137 sujetos en el ensayo de exacerbación de 52 semanas recibieron BGF MDI 80/7.2/4,8.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$) y no conocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos por frecuencia y clase de orden del sistema (SOC)

Frecuencia	SOC	Término MedDRA
Común $\geq 1\%$ a $< 10\%$	<i>Infecciones e infestaciones:</i>	Candidiasis oral
		Neumonía
	<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	Hiperglucemia
	<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansiedad, insomnio
	<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Jaqueca
	<i>Trastornos cardíacos</i>	Palpitaciones
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disfonía, tos
	<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas
	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Infección del tracto urinario
Raro $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$	<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Espasmos musculares
	<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	Hipersensibilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis

Muy raro <0,01%	<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Depresión, agitación, inquietud, nerviosismo
	<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Temblor, mareos
	<i>Trastornos cardíacos</i>	Angina de pecho, taquicardia, arritmias cardíacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Irritación de garganta, broncoespasmo
	<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Xerostomía
	<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Hematomas
	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Retención urinaria
	<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	Dolor en el pecho
	<i>Trastornos endocrinos:</i>	Signos o síntomas de efectos glucocorticosteroides sistémicos, por ejemplo: hipofunciones de la glándula suprarrenal
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Comportamiento anormal	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neumonía

En KRONOS (ver sección 5.1), la incidencia de neumonía confirmada fue del 1,9% con BREZTRI AEROSPHERE 160/7.2/4,8, 1.9% con budesonida y formoterol fumarato dihidratado [BFF MDI 160/5.0 mcg], y 1.6% con glicopirronio y formoterol fumarato dihidratado [GFF MDI 7.2/5.0 mcg].

En ETHOS (ver sección 5.1), la incidencia de neumonía confirmada fue del 4,2% con BREZTRI AEROSPHERE 160/7.2/4,8, 3.5% con BGF MDI 80/7.2/4,8, 4,5% con BFF MDI 160/4,8 mcg y 2.3% con GFF MDI 7.2/4,8Mcg.

Informe de efectos secundarios

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

Si usted recibe información acerca de eventos adversos, incluyendo posibles efectos secundarios no mencionados en este folleto, favor informar directamente a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

4.9. Sobredosis

Hay pruebas limitadas sobre el tratamiento de la sobredosis con BREZTRI AEROSPHERE. Una sobredosis de BREZTRI AEROSPHERE puede conducir a signos y síntomas anticolinérgicos y/o β 2-adrenérgicos exagerados; los más frecuentes de los cuales incluyen visión borrosa, boca seca, náuseas, espasmo muscular, temblor, dolor de cabeza, palpitaciones e hipertensión sistólica. No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, incluso en dosis excesivas, sea un problema clínico. Cuando se usa crónicamente en dosis excesivas, pueden aparecer efectos glucocorticosteroides sistémicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

BREZTRI AEROSPHERE contiene budesonida, un glucocorticosteroide, y dos broncodilatadores: glicopirronio, un antagonista muscarínico de acción prolongada (anticolinérgico) y formoterol, un agonista 2-adrenérgico β de acción prolongada.

La combinación de estas sustancias con diferentes mecanismos de acción da como resultado una mayor eficacia en comparación con el uso con cualquiera de las terapias de doble componente. El mecanismo de acción respectivo de cada medicamento se discute a continuación.

La budesonida, cuando se inhala, tiene una acción antiinflamatoria rápida (en cuestión de horas) y dependiente de la dosis en las vías respiratorias, lo que resulta en una reducción de los síntomas y menos exacerbaciones de la EPOC. La budesonida inhalada tiene efectos adversos menos graves que los corticosteroides sistémicos.

El glicopirronio tiene un rápido inicio de acción y tiene una afinidad similar a los subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. En las vías respiratorias, la broncodilatación se induce a través de la inhibición del receptor M3 en el músculo liso.

El formoterol tiene un rápido inicio de acción. La broncodilatación es inducida por causar relajación directa del músculo liso de las vías respiratorias como consecuencia del aumento del AMP cíclico a través de la activación de la adenilato ciclasa.

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

Como consecuencia de la densidad diferencial de los receptores muscarínicos y β 2-adrenoceptores en las vías respiratorias centrales y periféricas del pulmón, los antagonistas muscarínicos son más efectivos para relajar las vías respiratorias centrales y β agonistas 2-adrenérgicos son más efectivos para relajar las vías respiratorias periféricas; la relajación de las vías respiratorias centrales y periféricas con tratamiento combinado puede contribuir a sus efectos beneficiosos sobre la función pulmonar.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de BREZTRI AEROSPHERE se evaluaron en pacientes con EPOC de moderada a muy grave en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y de grupos paralelos.

ETHOS fue un ensayo de 52 semanas (N = 8,588) que comparó dos inhalaciones dos veces al día de BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8-microgramos o budesonida/glicopirronio/formoterol fumarato (BGF MDI) 80/7,2/4,8-microgramos con dos inhalaciones dos veces al día de glicopirronio/formoterol fumarato dihidratado (GFF MDI) 7,2/4,8 microgramos, y budesonida/formoterol fumarato dihidrato (BFF MDI) 160/4,8 microgramos.

El criterio de valoración primario fue la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC.

ETHOS se realizó en pacientes con EPOC moderada a muy grave (VEF postbroncodilatador₁ \geq 25% a <65% predicho) con antecedentes de 1 o más exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en el año anterior al cribado. Los pacientes fueron sintomáticos con una puntuación de la prueba de evaluación de la EPOC| (TAC) de 10 o más mientras recibían dos o más terapias de mantenimiento inhaladas durante al menos 6 semanas antes de la detección. Durante el período de detección, el porcentaje medio de post-broncodilatador predicho FEV₁ fue del 43%. La puntuación media del CAT fue de 19,6. Un total del 81% de los sujetos estaban en tratamientos que contenían CSI antes de la detección.

KRONOS fue un ensayo de 24 semanas (N = 1,896) que comparó dos inhalaciones dos veces al día de BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 microgramos, con dos inhalaciones dos veces al día de glicopirronio y formoterol fumarato dihidratado [GFF MDI 7,2/4,8 microgramos], budesonida y formoterol fumarato dihidratado [BFF MDI 160/4,8 microgramos] y comparador activo abierto Symbicort Turbuhaler 200/6 microgramos [budesonida/formoterol fumarato dihidrato]. Hubo una extensión de 28 semanas, por hasta 52 semanas de tratamiento, en un subconjunto de pacientes.

Los dos criterios de valoración primarios en KRONOS fueron el área de VEF₁ bajo la curva de 0-4 horas (VEF₁ AUC₀₋₄) y el cambio desde el inicio en la predosis matutina hasta feV₁ durante 24 semanas.

KRONOS se realizó en pacientes con EPOC de moderada a muy grave (VEF postbroncodilatador₁ \geq 25% a <80% predicho), que tenían una puntuación CAT de 10 o más mientras recibían dos o más terapias de mantenimiento inhaladas durante al menos 6 semanas antes de la detección. Durante el período de detección, el porcentaje medio de POST-broncodilatador predicho FEV₁ fue del 50%. No se requirió una historia previa de exacerbaciones en los últimos 12 meses en KRONOS y menos del 26% de los pacientes informaron antecedentes de una o más exacerbaciones moderadas / graves en el año anterior. La puntuación media de TAC fue de 18,3 y un total del 72% de los sujetos estaban en tratamientos que contenían CSI antes de la detección.

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

Efectos sobre las exacerbaciones - ETHOS

Tasa de exacerbaciones moderadas o graves

BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/**4,8** y BGF MDI 80/7.2/**4,8** redujeron significativamente la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC durante 52 semanas en comparación con GFF MDI y BFF MDI (ver Tabla 2).

El beneficio de BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/**4,8** sobre GFF MDI en la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC se observó en sujetos con un recuento basal de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/mm³ y aquellos con un recuento basal de eosinófilos en sangre de < 150 células/mm³. La magnitud del beneficio de BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/**4,8** sobre GFF MDI en la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC aumentó a medida que aumentaban los niveles de eosinófilos en sangre.

Tasa de exacerbaciones graves

BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/**4,8** redujo significativamente la tasa de exacerbaciones graves de la EPOC durante 52 semanas en comparación con la IDM BFF (ver Tabla 2).

Hubo una reducción numérica en la tasa de exacerbaciones graves de la EPOC durante 52 semanas para BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/**4,8** en comparación con GFF MDI, y para BGF MDI 80/7.2/5.0 en comparación con GFF MDI y BFF MDI (ver Tabla 2).

Se observaron beneficios sobre las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave.

Tabla 2: Tasas de exacerbaciones durante 52 semanas - ETHOS

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis

	BREZTRI¹ 160/7,2/ 4,8(N=2157)	BGF MDI² 80/7,2/4,8 (N=2137)	GFF MDI³ (N=2143)	BFF MDI⁴ (N=2151)
Tasa de exacerbaciones moderadas o graves durante 52 semanas				
Calificar	1.08	1.07	1.42	1.24
Relación de tasa: BREZTRI 160/7,2/4,8 vs. comparador	N/A	N/A	0.76	0,87
IC del 95%			(0.69, 0.83)	(0.79, 0.95)
p-valor			p<0.0001	p=0,0027
% de reducción			24%	13%
Relación de tasa: BGF MDI 80/7,2/4,8 vs. comparador	N/A	N/A	0.75	0.86
IC del 95%			(0.69, 0.83)	(0.79, 0.95)
p-valor			p<0.0001	p=0,002
% de reducción			25%	14%
Tasa de exacerbaciones graves durante 52 semanas				
Calificar	0.13	0.14	0.15	0.16
Relación de tasa: BREZTRI 160/7,2/4,8 vs. Comparador	N/A	N/A	0.84	0,80
IC del 95%			(0.69, 1.03)	(0,66; 0,97)
p-valor			p=0,0944	p=0,0221
% de reducción			16%	20%
Relación de tasa: BGF MDI 80/7,2/4,8 vs. Comparador	N/A	N/A	0,88	0.83
IC del 95%			(0.72, 1.08)	(0.69, 1.01)
p-valor			p=0,2157	p=0,0647
% de reducción			12%	17%

¹BREZTRI AEROSPHERE abreviado como BREZTRI²BGF MDI (budesonida, glicopirronio y formoterol fumarato dihidrato [80/7,2/4,8 mcg])³GFF MDI (glicopirronio y formoterol fumarato dihidrato [7,2/4,8mcg])⁴BFF MDI (budesonida y formoterol fumarato dihidrato [160/4,8mcg])**Efectos sobre las exacerbaciones - KRONOS**

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis

BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 redujo significativamente la tasa de exacerbaciones moderadas/graves de EPOC durante 24 semanas en comparación con GFF MDI. La tasa de exacerbaciones moderadas/graves de la EPOC fue numéricamente menor en los sujetos tratados con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 en comparación con BFF MDI y Symbicort TBH (ver Tabla 3).

En un subconjunto de pacientes tratados durante un máximo de 52 semanas, los efectos de BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 en la reducción de las exacerbaciones moderadas/graves fueron generalmente consistentes con los resultados hasta las 24 semanas.

La tasa de exacerbaciones graves (es decir, resultando en hospitalización o muerte) fue significativamente menor durante el tratamiento con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 en relación con GFF MDI (cociente de tasas [IC 95%]: 0,36 [0,18, 0,70], $p=0,0026$ no ajustado). La tasa de exacerbaciones graves de la EPOC fue numéricamente menor en los sujetos tratados con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 en comparación con BFF MDI y Symbicort TBH.

Se observaron beneficios sobre las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave. El beneficio de BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 sobre GFF MDI en la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC se observó en sujetos con un recuento basal de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/mm³ y aquellos con un recuento basal de eosinófilos en sangre de < 150 células/mm³. La magnitud del beneficio de BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 sobre GFF MDI en la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC aumentó a medida que aumentaban los niveles de eosinófilos en sangre.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis

Tabla 3: Tasas anualizadas de exacerbaciones moderadas o graves durante 24 semanas - KRONOS

	BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 mcg (N=639)	GFF MDI¹ (N=625)	BFF MDI² (N=314)	Symbicort TBH³ (N=318)
Tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves de la EPOC (ajustada)	0.46	0.95	0.56	0.55
Relación de tasa: BREZTRI 160/7,2/4,8 vs. comparador	N/A	0.48	0,82	0.83
IC del 95%		(0.37, 0.64)	(0.58, 1.17)	(0.59, 1.18)
p-valor		p <0,0001	p=0,2792	p=0,3120
% de reducción		52	18	17

¹GFF MDI (glicopirronio y formoterol fumarato dihidratado [7,2/4,8 mcg]).

²BFF MDI (budesonida y formoterol fumarato dihidratado [160/4,8/0 mcg]).

³Symbicort Turbuhaler [TBH] (budesonida y formoterol fumarato dihidratado [200/6 mcg]) (n=318)

Efectos sobre la función pulmonar

En ambos estudios, BREZTRI AEROSPHERE proporcionó mejoras significativas en la función pulmonar (VEF₁) en comparación con GFF MDI y BFF MDI (ver Tabla 4). Las mejoras en la función pulmonar se mantuvieron durante 52 semanas.

La mediana de tiempo hasta una mejoría de 100 ml o más fue dentro de los 5 minutos posteriores a la primera dosis del día 1 para todos los grupos de tratamiento, con un cambio desde el inicio de 166 ml (ETHOS) y 175 ml (KRONOS) para BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 observado a los 5 minutos después de la dosis.

En ambos estudios, hubo mejorías consistentes en la función pulmonar en los subgrupos según la edad, el sexo, el grado de limitación del flujo de aire (moderado, grave y muy grave) y el uso previo de corticosteroides inhalados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis

Tabla 4: Efectos sobre la función pulmonar durante 24 semanas

Tratamiento	n	A través del VEF1 (ml)			FEV ₁ AUC ₀₋₄ (ml)			Pico feV1 (mL)		
		Diferencia de			Diferencia de			Diferencia de		
		GFF MDI ¹ (IC del 95%)	BFF MDI ² (IC del 95%)	Symbicort TBH ³ (IC del 95%)	IDM GFF (IC del 95%)	BFF MDI (IC del 95%)	Symbicort TBH (IC del 95%)	IDM GFF (IC del 95%)	BFF MDI (IC del 95%)	Symbicort TBH (IC del 95%)
ETHOS										
BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/ 4,8 mcg	747	43 ml (25, 60) p<0.0001	76 ml (58, 94) p<0.0001	N/A	49 ml (31, 66) p<0.0001	99 ml (82, 117) p<0.0001	N/A	51 (33, 69) p<0.0001	104 (86, 123) p<0.0001	N/A
BGF MDI 80/7,2/ 4,8 mcg ⁴	807	30 ml (12, 47) p=0,0009	63 ml (46, 81) p<0.0001	N/A	34 ml (17, 51) p<0.0001	85 ml (67, 102) p<0.0001	N/A	34 (16, 53) p=0,0002	88 (69, 106) p<0.0001	N/A
KRONOS										
BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/ 4,8 mcg	639	22 ml (4, 39) p=0,0139	74 ml (52, 95) p<0.0001	59 ml (38, 80) p<0.0001	16 ml (-6, 38) p=0,1448	104 ml (77, 131) p<0.0001	91 ml (64, 117) p<0.0001	17 ml (-6, 40) p=0,1425	105 ml (78, 133) p<0.0001	90 ml (62, 118) p<0.0001

¹GFF MDI (glicopirronio y formoterol fumarato dihidratado [7,2/**4,8** mcg]) (n=625)

²BFF MDI (budesonida y formoterol fumarato dihidratado [160/**4,8** mcg]) (n=314)

³Symbicort Turbuhaler [TBH] (budesonida y formoterol fumarato dihidratado [200/6 mcg]) (n=318)

⁴BGF MDI (budesonida, glicopirronio y formoterol fumarato dihidratado [80/7,2/**4,8** mcg])

Efectos sobre los síntomas y los resultados de la calidad de vida

En ETHOS, BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/**4,8** y BGF MDI 80/7,2/**4,8** mostraron mejoras significativas durante 24 semanas en la disnea (evaluada por el Transition Dyspnoea Index [TDI]), reducciones significativas en el uso de medicamentos de rescate y mejoras significativas en el estado de salud específico de la enfermedad (según lo evaluado por el St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) en comparación con GFF MDI y BFF MDI (ver Tabla 5). En pacientes tratados durante un máximo de 52 semanas, las mejoras observadas fueron generalmente consistentes con las observadas durante 24 semanas.

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN
160/7,2/4,8 mcg/dosis**

En KRONOS, BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 mostró mejoras numéricas en la disnea (evaluada por el Transition Dyspnoea Index [TDI]), reducciones numéricas en el uso de medicación de rescate y mejoras numéricas en el estado de salud específico de la enfermedad (según lo evaluado por el St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) en comparación con GFF MDI y BFF MDI (Ver Tabla 5). En pacientes tratados durante un máximo de 52 semanas, las mejoras observadas fueron generalmente consistentes con las observadas durante 24 semanas.

En ETHOS, un análisis de respuesta SGRQ (respondedor definido como una reducción en SGRQ versus línea de base mayor o igual a 4) mostró que hubo un porcentaje significativamente mayor de respondedores ($p < 0,0001$) durante 24 semanas con BREZTRI AEROPSHERE 160 / 7,2 / 4,8 (52,2%) versus GFF MDI (42,2%) y BFF MDI (45,0%).

En KRONOS, un análisis de respuesta SGRQ mostró que hubo un porcentaje significativamente mayor de respondedores durante 24 semanas con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 (47.3%) versus GFF MDI (41%; no ajustado $p=0.0348$), BFF MDI (39,5%; $p= 0,0339$ no ajustado) y Symbicort TBH (39,5%; $p= 0,0321$ no ajustado).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis

Tabla 5: Síntomas y resultados de calidad de vida durante 24 semanas

Tratamiento	n	TDI (unidades)			Uso de medicamentos de rescate ⁶ (inhalaciones/día)			SGRQ (unidades) ⁴		
		Diferencia de ⁵			Diferencia de			Diferencia de		
		GFF MDI ¹ (IC 95%)	BFF MDI ² (IC 95%)	Symbi- cort TBH ³ (IC 95%)	GFF MDI (IC 95%)	BFF MDI (IC 95%)	Symbi- cort TBH (IC 95%)	GFF MDI (IC 95%)	BFF MDI (IC 95%)	Symbi- cort TBH (IC 95%)
ETHOS										
BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 mcg	2137	0.40 (0.24, 0.55) p<0.0001	0.31 (0.15, 0.46) p<0.0001	N/A	-0.51 (-0.68, -0.34) p<0.0001	-0.37 (-0.54, -0.20) p<0.0001	N/A	-1.62 (-2.27, -0.97) p<0.0001	-1.38 (-2.02, -0.73) p<0.0001	N/A
BGF MDI 80/7,2/4,8 mcg ⁷	2121	0.37 (0.21, 0.52) p<0.0001	0.27 (0.12, 0.43) p=0,0005	N/A	-0.35 (-0.53, -0.18) p<0.0001	-0.22 (-0.39, -0.05) p=0,0127	N/A	-1.28 (-1.93, -0.63) p=0,0001	-1.04 (-1.68, -0.39) p=0,0017	N/A
KRONOS										
BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 mcg	639	0.18 (-0.071, 0.43) p=0,1621	0.24 (-0.068, 0.54) p=0,1283	0,46 (0.16, 0.77) p=0,0031	-0.25 (-0.60, 0.09) p=0,1446	-0.24 (-0.65, 0.18) p=0,2661	0.23 (-0.17, 0.63) p=0,2667	-1.22 (-2.30, -0.15) p=0,0259	-0.45 (-1.78, 0.87) p=0,5036	-1.26 (-2.58, 0.06) p=0,0617

¹GFF MDI (glicopirronio y formoterol fumarato dihidratado [7,2/4,8-0 mcg]) (n=625)

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis

²BFF MDI (budesonida y formoterol fumarato dihidratado [160/4,8 mcg]) (n=314)

³Symbicort Turbuhaler [TBH] (budesonida y formoterol fumarato dihidratado [200/6 mcg]) (n=318)

⁴definido como una mejora en la puntuación de 4 o más como umbral

⁵El índice de disnea basal (IEDB) fue similar en todos los grupos de tratamiento (rango: 6,330 a 6,496)

⁶Evaluado en un subconjunto de sujetos de la población ITT con el uso basal medio de Rescue Ventolin de $\geq 1,0$ inhalación/día. En ETHOS, BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 (n=1430) y

BGF 80/7,2/4,8 (n=1389)

⁷BGF MDI (budesonida, glicopirronio y formoterol fumarato dihidrato [80/7,2/4,8 mcg])

Tiempo hasta el deterioro clínicamente importante (CID)

En KRONOS, la mediana de tiempo hasta un evento de CID fue más larga durante el tratamiento con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 (13.5 semanas) en relación con GFF MDI (12.2 semanas), BFF MDI (12.2 semanas) y Symbicort TBH (12.2 semanas).

El riesgo de un evento de CID fue significativamente menor durante el tratamiento con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 en relación con BFF MDI (HR: 0.831; p=0.0276 no ajustado) y Symbicort TBH (HR: 0.811; p=0.0119 no ajustado); se observó un riesgo numéricamente menor de un evento CID durante el tratamiento con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 en relación con GFF MDI (HR: 0.877; p=0.0593).

Tiempo hasta la muerte

Como se muestra en la Figura 1, el tiempo hasta la muerte (todas las causas) fue más largo después del tratamiento con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 en relación con GFF MDI y BFF MDI. El tiempo hasta la muerte también fue más largo después del tratamiento con BGF MDI 80/7,2/4,8 en relación con GFF MDI, pero no en relación con BFF MDI.

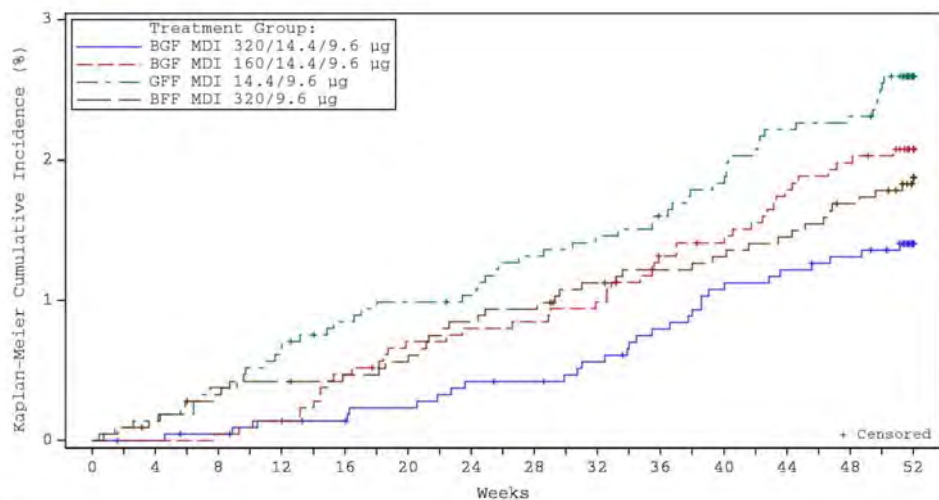
REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la muerte (todas las causas) (Estimación de la política de tratamiento; Población ITT)



Number of Subjects at Risk:	2137	2136	2134	2131	2130	2127	2123	2122	2118	2112	2106	2103	2100	2075
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg														
BGF MDI 160/14.4/9.6 µg														
GFF MDI 14.4/9.6 µg														
BFF MDI 320/9.6 µg														

*BGF MDI 320/14.4/9.6 ug = 2 dosis de BGF MDI 160/7,2/4,8 microgramos

**BGF MDI 160/14.4/9.6 ug = 2 dosis de BGF MDI 80/7,2/4,8 microgramos

Mortalidad por todas las causas

BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 microgramos

Una menor proporción de sujetos murió (por todas las causas) durante el estudio con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 (1.4%) en relación con GFF MDI (2.6%) y BFF MDI (1.9%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis**

Durante el estudio, el riesgo de muerte (todas las causas) fue significativamente menor con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 en relación con GFF MDI (HR [IC 95%]; 0.513 [0.327, 0.803], p no ajustado = 0.0035) y fue numéricamente menor en relación con BFF MDI (HR [IC 95%]; 0.717 [0.444, 1.156], p = 0.1721. Se observaron beneficios similares utilizando solo datos sobre el tratamiento.

BGF MDI 80/7,2/4,8 microgramos

La proporción de sujetos que murieron (por todas las causas) durante el estudio con BGF MDI 80/7,2/4,8 (2.1%) fue menor en relación con GFF MDI (2.6%) y mayor en relación con BFF MDI (1.9%).

El riesgo de muerte (todas las causas) fue numéricamente menor con BGF MDI 80/7,2/4,8 en relación con GFF MDI (HR [IC 95%]; 0,783 [0,527, 1,162], p=0,2244) y fue numéricamente mayor en relación con BFF MDI (HR [IC 95%]; 1,095 [0,713, 1,680], p=0,6785).

Herramienta para las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar crónica (EXACT)

En ETHOS, BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 demostró una mejoría significativa en el cambio medio de LS desde el inicio en la puntuación total EXACTA durante 52 semanas en comparación con GFF MDI (diferencia de medias de LS de -1,14 unidades; p<0,0001) y BFF MDI (diferencia de medias de LS de -1,04 unidades; p<0,0001).

BGF MDI 80/7,2/4,8 también demostró una mejora significativa en el cambio medio de LS desde el inicio en la puntuación total EXACTA durante 52 semanas en relación con GFF MDI (diferencia de medias de LS de -0,93 unidades; p = 0,0002) y BFF MDI (diferencia de medias de LS de -0,83 unidades; p = 0,0010).

Evaluación de los síntomas respiratorios en la EPOC (E-RS)

En KRONOS, BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 demostró una mejoría significativa en el cambio medio de LS desde el inicio en la puntuación RS-Total durante 24 semanas en comparación con GFF MDI (-0.38; p no ajustado = 0.0430); se observaron mejoras numéricas para BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 en comparación con BFF MDI (-0.16; p=0.4790) y Symbicort TBH (-0.16; p=0.4923).

Densidad mineral ósea y criterios de valoración oculares

En un subconjunto de pacientes tratados durante un máximo de 52 semanas en KRONOS, BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 no fue inferior a GFF MDI para la densidad mineral ósea primaria y los criterios de valoración oculares.

REF. N° RF1975812 **REG. ISP N° F-27618/23**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Deposición pulmonar

Un estudio de deposición pulmonar con BREZTRI AEROSPHERE 160/7,2/4,8 realizado en voluntarios sanos demostró que, en promedio, el 38% de la dosis nominal se deposita en el pulmón después de la administración con una retención de la respiración de 10 segundos. El valor correspondiente después de una retención de la respiración de 3 segundos fue del 35%. La deposición fue consistente con el ancho de la distribución aerodinámica del tamaño de partícula con deposición central y periférica observada.

Absorción

Budesonida

Después de la administración inhalada de BREZTRI AEROSPHERE en sujetos con EPOC, la budesonida C_{max} ocurrió dentro de los 20 a 40 minutos. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 1 día de dosificación repetida de BREZTRI AEROSPHERE y el grado de exposición es aproximadamente 1,3 veces mayor que después de la primera dosis.

Glicopirronio

Después de la administración inhalada de BREZTRI AEROSPHERE en sujetos con EPOC, se produjo glicopirronio C_{max} a los 6 minutos. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 3 días de dosificación repetida de BREZTRI AEROSPHERE y el grado de exposición es aproximadamente 1,8 veces mayor que después de la primera dosis.

Formoterol

Después de la administración inhalada de BREZTRI AEROSPHERE en sujetos con EPOC, el formoterol C_{max} ocurrió dentro de los 40 a 60 minutos. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 2 días de dosificación repetida con BREZTRI AEROSPHERE y el grado de exposición es aproximadamente 1,4 veces mayor que después de la primera dosis.

El uso de BREZTRI AEROSPHERE con aerocámaras en voluntarios sanos aumentó la exposición sistémica total (medida por AUC_{0-t}) a budesonida y glicopirronio en un 33% y 55%, respectivamente, mientras que la exposición al formoterol no cambió. Sin embargo, los mayores aumentos en la exposición con espaciador se observaron en sujetos que mostraron baja exposición sin espaciador (muy probablemente debido a una técnica de inhalación deficiente).

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis

Distribución

Budesonida

El volumen aparente estimado de distribución de budesonida en estado estacionario es de 1200 L, mediante análisis farmacocinético poblacional. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90% para la budesonida.

Glicopirronio

El volumen aparente estimado de distribución de glicopirronio en estado estacionario es de 5500 L, mediante análisis farmacocinético poblacional. En el rango de concentración de 2-500 nmol/L, plasma. La unión a proteínas del glicopirronio varió de 43% a 54%.

Formoterol

El volumen aparente estimado de distribución de formoterol en estado estacionario es de 2400 L, a través del análisis farmacocinético poblacional. En el rango de concentración de 10-500 nmol / L, la unión a proteínas plasmáticas de formoterol varió de 46% a 58%.

Metabolismo

Budesonida

La budesonida sufre un grado extenso (aproximadamente el 90%) de biotransformación en el primer paso a través del hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los metabolitos principales, 6 beta-hidroxi-budesonida y 16 α -hidroxi-prednisolona, es inferior al 1% de la de la budesonida.

Glicopirronio

Según la literatura y un estudio *in vitro* de hepatocitos humanos, el metabolismo juega un papel menor en la eliminación general de glicopirronio. Se encontró que CYP2D6 es la enzima predominante involucrada en el metabolismo del glicopirronio.

Formoterol

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis**

El metabolismo primario del formoterol es por glucuronidación directa y por O-desmetilación seguida de conjugación a metabolitos inactivos. Las vías metabólicas secundarias incluyen la desformilación y la conjugación con sulfato. CYP2D6 y CYP2C han sido identificados como los principales responsables de la O-desmetilación.

Eliminación*Budesonida*

La budesonida se elimina a través del metabolismo catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se excretan en la orina como tal o en forma conjugada. Solo se han detectado cantidades insignificantes de budesonida inalterada en la orina. La vida media de eliminación terminal efectiva de la budesonida derivada mediante análisis farmacocinético poblacional fue de 5 horas.

Glicopirronio

Después de la administración intravenosa de una dosis de 0,2 mg de glicopirronio radiomarcado, el 85% de la dosis se recuperó en orina 48 horas después de la dosis y parte de la radiactividad también se recuperó en la bilis. La vida media de eliminación terminal efectiva del glicopirronio derivado mediante análisis farmacocinético poblacional fue de 15 horas.

Formoterol

La excreción de formoterol se estudió en seis sujetos sanos después de la administración simultánea de formoterol radiomarcado a través de las vías oral e intravenosa. En ese estudio, el 62% de la radiactividad relacionada con el fármaco se excretó en la orina, mientras que el 24% se eliminó en las heces. La vida media de eliminación terminal efectiva del formoterol derivado mediante análisis farmacocinético poblacional fue de 10 horas.

Poblaciones especiales*Edad, sexo, raza/etnia y peso*

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional de budesonida basado en datos recogidos en un total de 220 sujetos con EPOC. La farmacocinética de la budesonida se describió mejor mediante un modelo de disposición de tres compartimentos con absorción de primer orden. El aclaramiento típico (CL/F) de la budesonida fue de 122 L/h.

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional de glicopirronio basado en datos recogidos en un total de 481 sujetos con EPOC. La farmacocinética del glicopirronio se describió mejor mediante un modelo de disposición de dos compartimentos con absorción de primer orden y eliminación lineal. El aclaramiento típico (CL/F) de glicopirronio fue de 166 L/h.

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional de formoterol basado en datos recogidos en un total de 663 sujetos con EPOC. La farmacocinética del formoterol se describió mejor mediante un modelo de disposición de dos compartimentos con una constante de tasa de primer orden de absorción y eliminación lineal. El aclaramiento típico (CL/F) de formoterol fue de 124 L/h.

No son necesarios ajustes de dosis en función del efecto de la edad, el sexo o el peso sobre los parámetros farmacocinéticos de budesonida, glicopirronio y formoterol.

No hubo diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) para todos los compuestos entre sujetos sanos japoneses, chinos y occidentales. No se dispone de datos farmacocinéticos suficientes para otras etnias o razas.

Pacientes de edad avanzada

Sobre la base de los datos disponibles, no es necesario ajustar la dosis de BREZTRI AEROSPHERE en pacientes de edad avanzada.

Los ensayos confirmatorios de BREZTRI AEROSPHERE para la EPOC incluyeron a 343 sujetos de 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos con BREZTRI AEROSPHERE en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a que tanto la budesonida como el formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, se puede esperar una mayor exposición en pacientes con insuficiencia hepática grave. El glicopirronio se elimina principalmente de la circulación sistémica por excreción renal y, por lo tanto, no se espera que la insuficiencia hepática afecte la exposición sistémica.

Insuficiencia renal

No se realizaron estudios que evaluaran el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de budesonida, glicopirronio y formoterol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis**

El efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a budesonida, glicopirronio y formoterol durante un máximo de 24 semanas se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) varió de 31 a 192 ml/min, lo que representa un rango de insuficiencia renal moderada a nula. La simulación de la exposición sistémica (AUC_{0-12}) en sujetos con EPOC con insuficiencia renal moderada (TFGe de 45 ml/min) indica un aumento aproximado del 68% para el glicopirronio en comparación con los sujetos con EPOC con función renal normal (TFGe de >90 ml/min). Se encontró que la función renal no afecta la exposición a budesonida o formoterol.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no revelan ningún riesgo específico para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

La toxicidad observada en estudios en animales con budesonida, glicopirronio y formoterol fue similar, ya sea que se administraran en combinación o por separado. Los efectos se asociaron con acciones farmacológicas o respuestas adaptativas menores comúnmente observadas en estudios de toxicología por inhalación y dependientes de la dosis.

No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad o toxicología reproductiva con BREZTRI AEROSPHERE.

En estudios de reproducción animal, se ha demostrado que los glucocorticosteroides como la budesonida inducen malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no son relevantes en humanos a las dosis recomendadas (ver sección 4.6). La budesonida no demostró potencial tumorigénico en ratones. En ratas, se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares, considerados como un efecto de clase en ratas por la exposición a largo plazo a corticosteroides.

Los estudios de reproducción animal con formoterol han demostrado una fertilidad ligeramente reducida en ratas macho con alta exposición sistémica y pérdidas de implantación, así como una disminución de la supervivencia postnatal temprana y el peso al nacer a exposiciones sistémicas considerablemente más altas que las alcanzadas durante el uso clínico. Se ha observado un ligero aumento en la incidencia de leiomiomas uterinos en ratas y ratones tratados con formoterol; un efecto que se considera un efecto de clase en roedores después de la exposición a largo plazo a altas dosis de agonistas β 2-adrenoreceptores.

Los estudios de reproducción en animales con glicopirronio han demostrado una reducción del peso fetal de ratas y conejos, y un bajo aumento de peso corporal de las crías de ratas antes del destete, solo a dosis muy altas en comparación con el uso clínico. No se observó evidencia de carcinogenicidad en estudios de 2 años en ratas y ratones.

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis

BREZTRI AEROSPHERE contiene los excipientes 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC) y cloruro de calcio como parte de la tecnología de partículas porosas secas por pulverización en el propelente líquido presurizado HFA-134a. La seguridad de HFA-134a ha sido completamente evaluada en estudios preclínicos. DSPC y cloruro de calcio tienen una larga historia de uso seguro en el hombre y son excipientes aprobados en todo el mundo. Además, los estudios toxicológicos inhalados realizados con BREZTRI AEROSPHERE no han mostrado evidencia de toxicidad atribuible a los excipientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrofluoroalcano (HFA-134a), 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina [DSPC], Cloruro de calcio dihidratado.

6.2. Vida útil

36 meses dentro de su empaque original, almacenado a no más de 25°C.

Después de sacarlo de la bolsa de aluminio: 3 meses.

6.3. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C.

Después de remover el envase de aluminio: 3 meses (120 dosis)

REF. N° RF1975812

REG. ISP N° F-27618/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BREZTRI AEROSPHERE AEROSOL PARA INHALACIÓN 160/7,2/4,8 mcg/dosis

6.4. Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso, que contiene cartucho de aluminio, etiquetado, con revestimiento interno de FEP sellado con válvula dosificadora de tipo retención, contenido dentro de un dispositivo propulsor de polipropileno con módulo contador de dosis y tapa, dentro de bolsa de hoja de aluminio, impresa, que contiene un sobre desecante; más el folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado y rotulado.

6.5. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

El envase no debe romperse, perforarse o quemarse, incluso cuando aparentemente esté vacío. No use ni almacene cerca de calor o llamas abiertas. No exponer a temperaturas superiores a 50°C.

El actuador debe enjuagarse semanalmente. Almacenar en un lugar seco.

Importador y Titular del Registro Sanitario

AstraZeneca S.A., ubicado en Isidora Goyenechea N° 3477, 2do Piso, Santiago, Chile.

Fabricado y envasado por

AstraZeneca Dunkerque Production, ubicado en 224 Avenue de la Dordogne, 59640 Dunkerque, Francia

Distribuido por

Droguería Novofarma Service S.A., ubicado en Víctor Uribe N° 2280, Quilicura, Santiago.