

**BREZTRI AEROSPHERE®**

**budesonida/brometo de glicopirrônio/fumarato de formoterol di-  
hidratado**

**AstraZeneca do Brasil Ltda.**

**Suspensão aerossol**

**160/7,2/5,0 mcg/acionamento**

**BREZTRI AEROSPHERE®**

**budesonida/brometo de glicopirrônio/fumarato de formoterol di-hidratado**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**BREZTRI AEROSPHERE®**

**budesonida/brometo de glicopirrônio/fumarato de formoterol di-hidratado**

**APRESENTAÇÕES**

Suspensão aerossol de 160/7,2/5,0 mcg/acionamento em embalagem com 1 inalador pressurizado dosimetrado contendo 120 acionamentos.

**VIA INALATÓRIA ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Em cada acionamento a quantidade liberada (que sai pelo bocal) é de 160 microgramas de budesonida, 9,0 microgramas de brometo de glicopirrônio, equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrônio, e 5,0 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, equivalente a 4,8 microgramas de fumarato de formoterol. Isto corresponde a uma quantidade medida de 170 microgramas de budesonida, 9,6 microgramas de brometo de glicopirrônio, equivalente a 7,7 microgramas de glicopirrônio, e 5,3 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, equivalente a 5,1 microgramas de fumarato de formoterol.

Excipientes: norflurano, levoalfosfatidilcolina distearoila e cloreto de cálcio.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**BREZTRI AEROSPHERE** é indicado como tratamento de manutenção em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalatório e um agonista beta-2 de longa duração ou uma associação de um agonista beta-2 de longa duração e um antagonista muscarínico de longa duração (para efeitos no controle de sintomas e prevenção de exacerbações, vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Dados clínicos de eficácia e segurança

A eficácia e segurança de **BREZTRI AEROSPHERE** foram avaliadas em pacientes com DPOC moderada a muito grave em dois estudos randomizados, de grupos paralelos, ETHOS e KRONOS. Os dois estudos foram conduzidos em estudos multicêntricos, duplo-cegos. Os pacientes eram sintomáticos com uma pontuação  $\geq 10$  no Teste de Avaliação da DPOC (“COPD Assessment Test” - CAT) recebendo dois ou mais tratamentos de manutenção durante pelo menos 6 semanas antes do recrutamento.

O ETHOS foi um estudo de 52 semanas (N=8.588 pacientes randomizados; 60% do sexo masculino, idade média de 65 anos) que comparou duas inalações duas vezes ao dia de **BREZTRI AEROSPHERE**, fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrônio (GFF) MDI 5/7,2 microgramas, e fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida (BFF) MDI 5/160 microgramas. Os pacientes aptos a participar dos estudos eram os que apresentavam DPOC moderada a muito grave (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo - VEF<sub>1</sub> - após a administração do broncodilatador  $\geq 25\%$  a  $< 65\%$  do previsto) e história de uma ou mais exacerbações da DPOC moderadas ou graves no ano anterior ao recrutamento. A proporção de pacientes com DPOC moderada, grave e muito grave foi de 29%, 61% e 11% respectivamente. A média basal do VEF<sub>1</sub> em todos os grupos foi de 1.021-1.066 ml, e durante o recrutamento a média percentual do VEF<sub>1</sub> previsto após a administração do broncodilatador foi de 43%, e a média da pontuação CAT foi de 19,6. O desfecho primário do estudo ETHOS foi a taxa de exacerbações moderadas ou graves da DPOC em tratamento para o **BREZTRI AEROSPHERE** em comparação com GFF MDI e BFF MDI.

O KRONOS foi um estudo de 24 semanas (N=1.902 pacientes randomizados; 71% do sexo masculino, idade média de 65 anos) que comparou duas inalações duas vezes por dia de **BREZTRI AEROSPHERE**, GFF MDI 5/7,2 microgramas, BFF MDI 5/160 microgramas e o comparador ativo aberto, sem ocultação, fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida Turbuhaler (BFF TBH) 6/200 microgramas. Os pacientes apresentavam DPOC moderada a muito grave (VEF<sub>1</sub> após a administração do broncodilatador  $\geq 25\%$  a  $< 80\%$  do previsto). A proporção de pacientes com DPOC moderada, grave e muito grave foi de 49%, 43% e 8% respectivamente. A média do VEF<sub>1</sub> na linha de base em todos os grupos foi de 1.050-1.193 ml, e durante o recrutamento a média percentual do VEF<sub>1</sub> após-broncodilatador previsto foi de 50%, mais de 26% dos pacientes apresentavam história de uma ou mais exacerbações moderadas ou graves da DPOC no ano anterior e a média da pontuação CAT foi de 18,3. Foi realizada uma extensão de 28 semanas, totalizando 52 semanas de tratamento, num subgrupo de pacientes. Os desfechos primários do ensaio KRONOS foram a área de VEF<sub>1</sub> em tratamento sob a curva a partir de 0-4 horas (VEF<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>) ao longo de 24 semanas para **BREZTRI AEROSPHERE** em comparação com BFF MDI, e a mudança no tratamento da linha de base no vale do VEF<sub>1</sub> na pré-dose matinal ao longo de 24 semanas para **BREZTRI AEROSPHERE** em comparação com GFF MDI.

No início do estudo, os medicamentos mais frequentes para a DPOC notificados nos estudos ETHOS e KRONOS foram corticosteroide inalatório (ICS) + agonista beta-2 de longa duração de ação (LABA) + antagonista muscarínico de longa duração de ação (LAMA) (39%, 27% respectivamente), e ICS+LABA (31%, 38% respectivamente) e LAMA+LABA (14%, 20% respectivamente).

### **Efeito nas exacerbações**

#### **Exacerbações moderadas ou graves:**

No estudo ETHOS, de 52 semanas, **BREZTRI AEROSPHERE** reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações moderadas/graves em tratamento em 24% (IC 95%: 17, 31;  $p < 0,0001$ ) em comparação com GFF MDI (taxa; 1,08 vs 1,42 ocorrências por ano por paciente) e em 13% (IC 95%: 5, 21;  $p = 0,0027$ ) em comparação com BFF MDI (taxa; 1,08 vs 1,24 ocorrências por paciente ano).

Os benefícios observados na taxa anual de exacerbações moderadas/graves da DPOC ao longo de 24 semanas no KRONOS foram geralmente consistentes com os observados no ETHOS. As melhorias em comparação com GFF MDI foram estatisticamente significativas; no entanto as melhorias em comparação com BFF MDI e BFF TBH não atingiram significância estatística.

### Exacerbações graves (resultando em hospitalização ou morte):

No ETHOS, **BREZTRI AEROSPHERE** reduziu numericamente a taxa anual de exacerbações graves em tratamento em 16% (IC 95%: -3, 31; p=0,0944) em comparação com GFF MDI (taxa; 0,13 vs 0,15 ocorrências por paciente ano) e reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações graves em tratamento em 20% (IC 95%: 3, 34; p=0,0221) em comparação com BFF MDI (taxa; 0,13 vs 0,16 ocorrências por paciente ano).

Nos dois estudos, foram observados benefícios em pacientes com DPOC moderada, grave e muito grave.

### Efeitos na função pulmonar

Nos ETHOS e KRONOS, **BREZTRI AEROSPHERE** melhorou a função pulmonar (VEF<sub>1</sub>) durante o tratamento em comparação com GFF MDI e BFF MDI (vide Tabela 1 para ETHOS e Tabela 2 para KRONOS). Foi observado um efeito sustentado ao longo do período de tratamento de 24 semanas nos dois estudos, e ao longo de 52 semanas no ETHOS.

**Tabela 1: Análise da função pulmonar – ETHOS (subestudo espirométrico)**

	BREZTRI AEROSPHERE (N=747)	GFF MDI (N=779)	BFF MDI (N=755)	Diferença entre tratamentos IC 95%	
				Breztri Aerosphere vs. GFF MDI	Breztri Aerosphere vs. BFF MDI
Vale do VEF <sub>1</sub> (ml) durante 24 semanas, alteração média dos MQ desde a linha de base (EP)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25; 60) p<0,0001	76 ml (58; 94) p<0,0001 <sup>#</sup>
AUC <sub>0-4</sub> do VEF <sub>1</sub> durante 24 semanas; alteração média dos MQ desde a linha de base (EP)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31; 66) p<0,0001 <sup>#</sup>	99 ml (82; 117) p<0,0001

<sup>#</sup> valor-p não ajustado para multiplicidade em plano de teste hierárquico

MQ = mínimos quadrados; EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, N = número população em Intenção para Tratar

**Tabela 2: Análise da função pulmonar – KRONOS**

	BREZTRI AEROSP HERE (N=639)	GFF MDI (N=625)	BFF MDI (N=314)	BFF TBH (N=318)	Diferença entre tratamentos IC 95%		
					Breztri Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Breztri Aerosphere vs. BFF MDI	Breztri Aerosphere vs. FOR BUD TBH
Vale do VEF <sub>1</sub> (ml) durante 24 semanas, alteração média dos MQ desde a linha de base (EP)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4; 39) p=0,0139	74 ml (52; 95) p<0,0001	59 ml (38; 80) p<0,0001 <sup>#</sup>
AUC <sub>0-4</sub> do VEF <sub>1</sub> durante 24 semanas, alteração média dos MQ desde a linha de base (EP)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6; 38) p=0,1448 <sup>#</sup>	104 ml (77; 131) p<0,0001	91 ml (64; 117) p<0,0001

# valor-p não ajustado para multiplicidade em plano de teste hierárquico

MQ = mínimos quadrados; EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, N = número população em Intenção para Tratar

### Alívio dos sintomas

No ETHOS, as pontuações de dispneia média na linha de base variaram de 5,8-5,9 entre os grupos de tratamento. **BREZTRI AEROSPHERE** melhorou significativamente a falta de ar (medida utilizando a pontuação focal do Índice Transicional de Dispneia (TDI) ao longo de 24 semanas) em comparação com GFF MDI (0,40 unidades; IC 95%: 0,24; 0,55; p<0,0001) em comparação com BFF MDI (0,31 unidades; IC 95%: 0,15; 0,46; p<0,0001). As melhoras mantiveram-se ao longo de 52 semanas. No KRONOS, as pontuações de dispneia médias na linha de base variaram de 6,3-6,5 entre os grupos de tratamento. **BREZTRI AEROSPHERE** melhorou significativamente a falta de ar ao longo de 24 semanas em comparação com BFF TBH (0,46 unidades; IC 95%: 0,16; 0,77; p=0,0031). As melhoras em comparação com GFF MDI, e BFF MDI não atingiram significância estatística.

### Qualidade de vida relacionada com a saúde

No ETHOS, **BREZTRI AEROSPHERE** proporcionou uma melhoria significativa na qualidade de vida relacionada com o estado de saúde específico da doença (tal como avaliado na pontuação total pelo Questionário de St. George na Doença Respiratória [SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire]) ao longo de 24 semanas em comparação com GFF MDI (melhora -1,62; IC 95%: -2,27; -0,97; p<0,0001) e em comparação com BFF MDI (melhora -1,38; IC 95%: -2,02; -0,73; p<0,0001). As melhoras foram sustentadas

ao longo de 52 semanas. No KRONOS, as melhoras em comparação com GFF MDI, BFF MDI e BFF TBH não atingiram significância estatística.

### **Utilização de medicação de alívio**

No ETHOS, **BREZTRI AEROSPHERE** reduziu significativamente a utilização de medicação de alívio durante o tratamento ao longo de 24 semanas em comparação com GFF MDI (diferença entre tratamentos -0,51 inalações/dia; IC 95%: -0,68; -0,34;  $p < 0,0001$ ) e BFF MDI (diferença entre tratamentos -0,37 inalações/dia; IC 95%: -0,54; -0,20;  $p < 0,0001$ ). As reduções foram sustentadas ao longo de 52 semanas. No KRONOS, as diferenças em comparação com GFF MDI, BFF MDI e BFF TBH não foram estatisticamente significativas.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Estudo KRONOS: Ferguson GT, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018 Oct;6(10):747-758. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8. Epub 2018 Sep 16. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2018 Oct 4;.: *Lancet Respir Med.* 2019 Feb;7(2):e9.

Estudo ETHOS: Rabe KF et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046. Epub 2020 Jun 24.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, adrenérgicos em associação com anticolinérgicos incluindo combinações triplas com corticosteroides, código ATC: R03AL11.

### **Mecanismo de Ação**

O **BREZTRI AEROSPHERE** contém budesonida, um glicocorticosteroide e dois broncodilatadores: o glicopirrônio, um antagonista muscarínico de longa duração (anticolinérgico); e o formoterol, um agonista beta-2-adrenérgico de longa duração.

A budesonida é um glicocorticosteroide que, quando inalado, tem uma ação anti-inflamatória rápida (dentro de horas) e dependente da dose nas vias aéreas.

O glicopirrônio é um antagonista muscarínico de longa duração, frequentemente designado de anticolinérgico. Os principais alvos dos fármacos anticolinérgicos são os receptores muscarínicos localizados no trato respiratório. Nas vias respiratórias, apresenta efeitos farmacológicos através da inibição do receptor M3 na musculatura lisa dando origem a broncodilatação. O antagonismo é competitivo e reversível. A prevenção dos efeitos de broncoconstrição induzida por metilcolina e acetilcolina foi dependente da dose e apresentou uma duração superior a 12 horas.

O formoterol é um agonista beta-2-adrenérgico seletivo que, quando inalado provoca relaxamento rápido e de longa duração =da musculatura lisa dos brônquios em pacientes com obstrução reversível das vias respiratórias. O efeito broncodilatador é dependente da dose, com início de ação 1-3 minutos após inalação. A duração do efeito é de pelo menos 12 horas após uma única dose.

## **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

Após inalação da associação de formoterol, glicopirrônio e budesonida, a farmacocinética de cada componente foi semelhante à observada quando cada substância ativa foi administrada separadamente.

### **Efeito de um espaçador**

O uso de **BREZTRI AEROSPHERE** com o espaçador Aerochamber Plus™ Flow-Vu™ em voluntários saudáveis aumentou a exposição sistêmica total (medida por  $AUC_{0-t}$ ) à budesonida e glicopirrônio em 33% e 55%, respectivamente, enquanto a exposição ao formoterol permaneceu inalterada. Em pacientes com uma boa técnica de inalação, a exposição sistêmica não foi aumentada com a utilização de um espaçador.

### **Absorção**

#### **Budesonida**

Após a administração inalatória de **BREZTRI AEROSPHERE** em indivíduos com DPOC, a  $C_{máx}$  da budesonida ocorreu dentro de 20 a 40 minutos. O estado de equilíbrio é alcançado aproximadamente após 1 dia

de administração repetida de **BREZTRI AEROSPHERE** e a extensão da exposição é aproximadamente 1,3 vezes maior do que após a primeira dose.

### **Glicopirrônio**

Após a administração inalatória de **BREZTRI AEROSPHERE** em indivíduos com DPOC, a  $C_{\text{máx}}$  do glicopirrônio ocorreu em 6 minutos. O estado de equilíbrio é alcançado após aproximadamente 3 dias de administração repetida de **BREZTRI AEROSPHERE** e a extensão da exposição é aproximadamente 1,8 vezes maior do que após a primeira dose.

### **Formoterol**

Após a administração inalatória de **BREZTRI AEROSPHERE** em indivíduos com DPOC, a  $C_{\text{máx}}$  do formoterol ocorreu dentro de 40 a 60 minutos. O estado de equilíbrio é alcançado aproximadamente após 2 dias de administração repetida de **BREZTRI AEROSPHERE** e a extensão da exposição é aproximadamente 1,4 vezes maior do que após a primeira dose.

### **Distribuição**

#### **Budesonida**

O volume de distribuição aparente estimado da budesonida no estado de equilíbrio é de 1200 L, por meio de análise farmacocinética populacional. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90% para a budesonida.

#### **Glicopirrônio**

O volume de distribuição aparente estimado do glicopirrônio no estado de equilíbrio é de 5500 L, por meio de análise farmacocinética populacional. Acima da faixa de concentração de 2-500 nmol/L, a ligação do glicopirrônio às proteínas plasmáticas variou de 43% a 54%.

## **Formoterol**

O volume de distribuição aparente estimado do formoterol no estado de equilíbrio é de 2400 L, por meio de análise farmacocinética populacional. Acima da faixa de concentração de 10-500 nmol/L, a ligação do formoterol às proteínas plasmáticas variou de 46% a 58%.

## **Metabolismo**

### **Budesonida**

A budesonida passa por um extenso grau de biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado para metabólitos de baixa atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6 beta-hidroxi-budesonida e 16  $\alpha$ -hidroxi-prednisolona, é inferior a 1% da budesonida.

### **Glicopirrônio**

Com base na literatura e em um estudo *in vitro* em hepatócitos humanos, o metabolismo desempenha um papel menor na eliminação geral do glicopirrônio. Verificou-se que a CYP2D6 é a enzima predominante envolvida no metabolismo do glicopirrônio.

## **Formoterol**

O metabolismo primário do formoterol é por glucuronidação direta e por O-desmetilação seguida de conjugação com metabólitos inativos. As vias metabólicas secundárias incluem desformilação e conjugação com sulfato. A CYP2D6 e a CYP2C foram identificadas como sendo as principais responsáveis pela O-desmetilação.

## **Eliminação**

### **Budesonida**

A budesonida é eliminada por metabolismo principalmente catalisado pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina como tal ou na forma conjugada. Apenas quantidades insignificantes de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A meia-vida de eliminação terminal efetiva da budesonida derivada da análise farmacocinética populacional foi de 5 horas.

### **Glicopirrônio**

Após a administração IV de uma dose de 0,2 mg de glicopirrônio radiomarcado, 85% da dose foi recuperada na urina 48 horas após a administração e parte da radioatividade também foi recuperada na bile. A meia-vida de eliminação terminal efetiva do glicopirrônio derivada da análise farmacocinética populacional foi de 15 horas.

### **Formoterol**

A excreção de formoterol foi estudada em seis indivíduos saudáveis após administração simultânea de formoterol radiomarcado por via oral e IV. Nesse estudo, 62% da radioatividade relacionada ao medicamento foi excretada na urina, enquanto 24% foi eliminada nas fezes. A meia-vida de eliminação terminal efetiva do formoterol derivado da análise farmacocinética populacional foi de 10 horas.

### **Populações especiais**

#### **Idade, sexo, etnia e peso**

Não são necessários ajustes de dose com base no efeito da idade, sexo ou peso nos parâmetros farmacocinéticos da budesonida, glicopirrônio e formoterol. Não houve grandes diferenças na exposição sistêmica total (AUC) para todos os compostos entre japoneses, chineses e ocidentais saudáveis. Dados farmacocinéticos insuficientes estão disponíveis para outras etnias ou raças.

#### **Disfunção hepática**

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com **BREZTRI AEROSPHERE** em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, como a budesonida e o formoterol são eliminados principalmente por meio do metabolismo hepático, pode-se esperar um aumento da exposição em pacientes com insuficiência hepática grave. O glicopirrônio é eliminado da circulação sistêmica principalmente por excreção renal e, portanto, não se espera que o comprometimento hepático afete a exposição sistêmica.

#### **Disfunção renal**

Não foram realizados estudos que avaliassem o efeito da insuficiência renal na farmacocinética da budesonida, glicopirrônio e formoterol.

O efeito do comprometimento renal na exposição à budesonida, glicopirrônio e formoterol por até 24 semanas foi avaliado em uma análise farmacocinética populacional. A taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) variou de 31-192 mL/min, representando uma faixa de insuficiência renal moderada a nenhuma. A simulação da exposição sistêmica (AUC<sub>0-12</sub>) em indivíduos com DPOC com insuficiência renal moderada (eTFG de 45 mL/min) indica um aumento de aproximadamente 68% para o glicopirrônio em comparação com indivíduos com DPOC com função renal normal (eTFG de > 90 mL/min). Verificou-se que a função renal não afeta a exposição à budesonida ou formoterol. Indivíduos com DPOC com peso corporal reduzido e com disfunção renal moderada a grave podem ter uma exposição sistêmica aproximadamente duplicada para o glicopirrônio.

### **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA**

Os dados não clínicos não revelam riscos específicos para os seres humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade, carcinogenicidade ou toxicologia reprodutiva com **BREZTRI AEROSPHERE**.

Em estudos de reprodução animal, os glicocorticosteróides, como a budesonida, demonstraram induzir malformações (fenda palatina, malformações esqueléticas). No entanto, estes resultados experimentais em animais não são relevantes em humanos nas doses recomendadas (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A budesonida não demonstrou potencial tumorigênico em camundongos. Em ratos, foi observado um aumento da incidência de tumores hepatocelulares, considerado um efeito de classe em ratos devido à exposição prolongada a corticosteróides.

Os estudos de reprodução animal com formoterol demonstraram uma ligeira redução da fertilidade em ratos machos com elevada exposição sistêmica e perdas de implantação, bem como diminuição da sobrevivência pós-natal precoce e peso ao nascer com exposições sistêmicas consideravelmente superiores às atingidas durante o uso clínico. Um ligeiro aumento na incidência de leiomiomas uterinos foi observado em ratos e camundongos tratados com formoterol; um efeito que é considerado um efeito de classe em roedores após exposição prolongada a altas doses de agonistas adrenérgicos beta 2.

Os estudos de reprodução animal com glicopirrônio demonstraram redução do peso fetal de ratos e coelhos e baixo ganho de peso corporal de filhotes de ratos antes do desmame, apenas em doses muito altas em

comparação com o uso clínico. Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi observada em estudos de 2 anos em ratos e camundongos.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**BREZTRI AEROSPHERE** é contraindicado em caso de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Deterioração da doença**

Recomenda-se que o tratamento com este medicamento não seja interrompido abruptamente. Se os pacientes acharem o tratamento ineficaz, eles devem continuar o tratamento, mas a orientação médica deve ser procurada. O aumento do uso de broncodilatadores de alívio indica um agravamento da condição subjacente e justifica uma reavaliação da terapia. A deterioração súbita e progressiva dos sintomas de DPOC é potencialmente fatal e o paciente deve ser submetido a avaliação médica urgente.

Nessa situação, deve-se considerar a necessidade de aumento da terapia, por exemplo, um ciclo de corticosteroides orais ou tratamento com antibióticos, se houver infecção.

##### **Transferência de terapia oral**

Deve-se ter cuidado especial em pacientes provenientes de terapia com corticosteroides orais, uma vez que eles podem permanecer sob o risco de disfunção adrenal por um tempo considerável. Os pacientes que necessitaram de terapia corticosteroide em doses elevadas ou tratamento prolongado de corticosteroides inalatórios na maior dose recomendada também podem estar sob risco. Estes pacientes podem apresentar sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a estresse grave. A administração de corticosteroide sistêmico adicional deve ser considerada durante períodos de estresse ou cirurgia eletiva.

### **Broncoespasmo paradoxal**

Assim como acontece com outros medicamentos inalatórios, a administração de **BREZTRI AEROSPHERE** pode causar broncoespasmo paradoxal. Se isso ocorrer, deve-se interromper o tratamento com **BREZTRI AEROSPHERE** e considerar outros tratamentos.

### **Não indicado para utilização em situações agudas**

**BREZTRI AEROSPHERE** não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo ou para tratar a exacerbação aguda da DPOC (ou seja, como terapia de resgate).

### **Efeitos cardiovasculares**

Efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas, e fibrilação atrial e taquicardia, poderão ser observados após a administração de antagonistas dos receptores muscarínicos e simpatomiméticos, incluindo glicopirrônio e formoterol. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave e descontrolada como isquemia instável, infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatia, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca grave.

Deve-se também ter cautela ao tratar pacientes com prolongamento conhecido ou suspeito do Intervalo QTc (QTc > 450 milissegundos para homens ou > 470 milissegundos para mulheres), seja congênito ou induzida por medicamentos.

### **Efeitos sistêmicos**

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide inalatório, particularmente em doses elevadas prescritas por longos períodos.

Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer em tratamentos com corticosteroides inalatórios do que com corticosteroides orais. Os possíveis efeitos sistêmicos incluem síndrome de Cushing, manifestações cushingóides, supressão adrenal, diminuição da densidade mineral óssea, catarata e glaucoma. Os efeitos potenciais sobre a densidade óssea devem ser considerados particularmente em pacientes submetidos a doses elevadas por períodos prolongados que tenham fatores de risco coexistentes para osteoporose. (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

### **Perturbações visuais**

Perturbações visuais podem ser relatadas com a utilização sistêmica e tópica de corticosteroides. Se um paciente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o paciente deve ser encaminhado para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, tais como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram relatadas após a utilização de corticosteroides sistêmicos e tópicos (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

### **Hipocalemia**

Hipocalemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta-2-agonistas. Isto tem o potencial de produzir efeitos cardiovasculares adversos. Recomenda-se especial cautela na DPOC grave, pois este efeito pode ser potencializado pela hipóxia. A hipocalemia também pode ser potencializada pelo tratamento concomitante com outros medicamentos que podem induzir hipocalemia, tais como derivados de xantina, esteróides e diuréticos.

### **Hiperglicemia**

A inalação de altas doses de agonistas beta-2-adrenérgicos pode produzir aumentos na glicose plasmática. Portanto, a glicemia deve ser monitorada durante o tratamento seguindo as diretrizes estabelecidas em pacientes com diabetes.

### **Atividade anticolinérgica**

Devido a sua atividade anticolinérgica, **BREZTRI AEROSPHERE** deve ser usado com cautela em pacientes com hiperplasia prostática sintomática, retenção urinária ou glaucoma de ângulo estreito. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma agudo de ângulo fechado e devem ser informados para parar de utilizar este medicamento e contactar imediatamente o seu médico caso algum destes sinais ou os sintomas se desenvolvam.

A coadministração deste medicamento com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não é recomendada (vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

### **Disfunção renal**

Estudos formais de farmacocinética utilizando **BREZTRI AEROSPHERE** não foram conduzidos em pacientes com disfunção renal. Como o glicopirrônio é excretado predominantemente por via renal, pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) devem ser tratados com **BREZTRI AEROSPHERE** apenas se o benefício esperado superar o risco potencial.

### **Disfunção hepática**

Como a budesonida e o formoterol são eliminados principalmente via metabolismo hepático, pode-se esperar uma exposição aumentada em pacientes com insuficiência hepática grave.

Em pacientes com insuficiência hepática grave, **BREZTRI AEROSPHERE** deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar o risco potencial (vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

### **Pneumonia**

Os médicos devem permanecer vigilantes quanto ao possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, pois as manifestações clínicas de tais infecções podem se sobrepor aos sintomas das exacerbações da DPOC.

### **Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Com base no perfil farmacológico, é esperado que os efeitos de **BREZTRI AEROSPHERE** na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas sejam nulos ou desprezáveis. No entanto, tontura é um efeito adverso incomum que deve ser levado em consideração ao dirigir veículos ou operar máquinas.

### **Uso durante a gravidez e lactação**

#### **Gravidez**

#### **Categoria C:**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Não existem dados adequados sobre a utilização de **BREZTRI AEROSPHERE** em mulheres grávidas.

Os dados sobre o uso de budesonida inalada em mais de 2500 mulheres grávidas expostas não indicam aumento do risco teratogênico associado à budesonida. Estudos de dose única em humanos demonstraram que quantidades muito pequenas de glicopirrônio atravessaram a barreira placentária. Não existem dados adequados sobre o uso de formoterol ou glicopirrônio em mulheres grávidas.

Não há experiência ou evidência de problemas de segurança no uso do propelente norflurano (HFA134a) durante a gravidez ou lactação humana. No entanto, estudos sobre o efeito do HFA134a na função reprodutiva e no desenvolvimento embrionário em animais não revelaram efeitos adversos clinicamente relevantes.

Não foram realizados estudos de toxicologia reprodutiva em animais com **BREZTRI AEROSPHERE**. A budesonida demonstrou induzir toxicidade embrionária em ratos e coelhos, um efeito de classe dos glicocorticoides. Em doses muito elevadas/níveis de exposição sistêmica, o formoterol causou perdas na implantação, bem como diminuições no peso ao nascer e sobrevivência pós-natal precoce, enquanto que o glicopirrônio não demonstrou efeitos significativos na reprodução (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

**BREZTRI AEROSPHERE** só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados superarem os riscos potenciais.

### **Amamentação**

Um estudo de farmacologia clínica demonstrou que a budesonida inalada é excretada no leite materno. No entanto, a budesonida não foi detectada em amostras de sangue de lactentes. Com base em parâmetros farmacocinéticos, estima-se que a concentração plasmática na criança seja inferior a 0,17% da concentração plasmática materna. Consequentemente, não se espera nenhum efeito devido à budesonida em crianças amamentadas cujas mães estejam recebendo doses terapêuticas de **BREZTRI AEROSPHERE**. Não se sabe se o glicopirrônio ou o formoterol são excretados no leite humano. Foram relatadas evidências de transferência de glicopirrônio e formoterol para o leite materno em ratos.

A administração de **BREZTRI AEROSPHERE** em mulheres que estão amamentando só deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer risco possível para a criança.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista**

#### **Fertilidade**

Os estudos em ratos demonstraram efeitos adversos na fertilidade apenas em níveis de dose superiores à exposição humana máxima ao formoterol (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A budesonida e o glicopirrônio, individualmente, não causaram quaisquer efeitos adversos na fertilidade em ratos. É improvável que **BREZTRI AEROSPHERE** administrado na dose recomendada afete a fertilidade em humanos.

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações farmacocinéticas**

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com **BREZTRI AEROSPHERE**, no entanto com base nos estudos *in vitro*, o potencial para interações metabólicas é considerado baixo (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

O formoterol não inibe as enzimas do citocromo P450 (CYP450) em concentrações terapêuticamente relevantes (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A budesonida e o glicopirrônio não inibem ou induzem as enzimas do CYP450 em concentrações terapêuticamente relevantes.

O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A4. Espera-se que o tratamento concomitante com inibidores potentes de CYP3A (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease do HIV e produtos contendo cobicistate) aumentem o risco de efeitos secundários sistêmicos, e deve ser evitado, a não ser que o benefício seja superior ao risco aumentado de reações adversas aos corticosteroides sistêmicos, nesse caso os pacientes devem ser monitorados para reações adversas aos corticosteroides sistêmicos. Isso é de importância clínica limitada para o tratamento de curto prazo (1-2 semanas).

Dados limitados sobre esta interação para a budesonida inalada em altas doses indicam que podem ocorrer aumentos acentuados nos níveis plasmáticos (aproximadamente quatro vezes) se o itraconazol, 200 mg uma vez por dia, for administrado concomitantemente com a budesonida inalada (dose única de 1000 microgramas).

Uma vez que o glicopirrônio é eliminado principalmente por via renal, pode ocorrer potencialmente interações medicamentosas com medicamentos que afetam os mecanismos de excreção renal. *In vitro*, o glicopirrônio é um substrato para os transportadores renais OCT2 e MATE1/2K. O efeito da cimetidina, um inibidor sonda de OCT2 e MATE1, na distribuição do glicopirrônio inalado demonstrou um aumento limitado em sua exposição sistêmica total (AUC<sub>0-t</sub>) em 22% e uma ligeira diminuição na depuração renal em 23%, resultantes da coadministração de cimetidina.

### **Interações farmacodinâmicas**

#### **Outros antimuscarínicos e simpaticomiméticos**

A administração concomitante deste medicamento com outros medicamentos contendo anticolinérgicos e/ou agonistas beta-2-adrenérgicos de longa duração não foi estudada e não é recomendada, pois poderá potencializar as reações adversas conhecidas dos antagonistas muscarínicos ou dos agonistas beta-2-adrenérgicos inalados (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e seção 10. SUPERDOSE).

A utilização concomitante de outros medicamentos beta-adrenérgicos pode ter efeitos potencialmente aditivos; portanto é necessária precaução quando outros medicamentos beta-adrenérgicos são prescritos concomitantemente com formoterol.

#### **Hipocalcemia induzida por medicamentos**

O possível efeito hipocalcêmico inicial pode ser potencializado por medicações concomitantes, incluindo derivados de xantinas, esteroides e diuréticos não poupadores de potássio (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A hipocalcemia pode aumentar a disposição para arritmias em pacientes que são tratados com glicosídeos digitálicos.

#### **Bloqueadores beta-adrenérgicos**

Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol. O uso simultâneo de bloqueadores beta-adrenérgicos deve ser evitado, a não ser que o benefício esperado ultrapasse o risco potencial. Se forem necessários bloqueadores beta-adrenérgicos, dá-se preferência a bloqueadores beta-adrenérgicos cardioseletivos.

### **Outras interações farmacodinâmicas**

O tratamento concomitante com quinidina, disopiramida, procainamida, anti-histamínicos, inibidores da monoamina oxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas pode prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, L-dopa, L-tirosina, oxitocina e álcool podem prejudicar a tolerância cardíaca aos beta-2-simpaticomiméticos.

O tratamento concomitante com inibidores da monoamina oxidase, incluindo medicamentos com propriedades semelhantes como furazolidona e procarbazina, pode dar origem a reações hipertensivas.

Existe um risco elevado de arritmias em pacientes que receberem anestesia concomitante com hidrocarbonetos halogenados.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**BREZTRI AEROSPHERE** deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade. Proteger do calor.

**BREZTRI AEROSPHERE** tem validade de 30 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto o envoltório intermediário, válido por 3 meses. Manter em local seco. Não armazenar em ambiente úmido, como em um banheiro.**

**Atenção: no interior do envoltório há um sachê com dessecante [zeólitos sintéticos (peneira molecular) ou sílica gel] para absorver a unidade. PERIGO, NÃO COMER.**

**BREZTRI AEROSPHERE contém um líquido pressurizado. Nunca fure, quebre ou aqueça o inalador mesmo quando estiver aparentemente vazio. Não use ou armazene perto de fontes de calor ou chamas abertas. Não exponha a temperaturas acima de 50°C.**

**O acionador deve ser enxaguado semanalmente.**

**BREZTRI AEROSPHERE** é apresentado na forma de suspensão aerossol em um inalador pressurizado dosimetrado. O inalador compreende um recipiente de alumínio revestido, selado com uma válvula dosadora, um caminho de fluxo dessecado (incluindo colar, selo e disco dessecante), um acionador amarelo de plástico, um bocal branco com uma tampa protetora de plástico cinza acoplada e um indicador de dose. Cada inalador é embalado individualmente em um envoltório intermediário laminado contendo um sachê dessecante e embalado em um cartucho.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **POSOLOGIA**

A dose máxima e recomendada é de dois acionamentos de **BREZTRI AEROSPHERE** 160/7,2/5,0 duas vezes ao dia (dois acionamentos pela manhã e dois acionamentos à noite), apenas por via inalatória oral.

#### **Dose perdida**

Se uma dose for esquecida, esta deve ser tomada assim que possível, e a dose seguinte deve ser tomada no horário habitual. Não se deve dobrar a dose para compensar a dose esquecida.

#### **Populações especiais**

##### **Crianças**

Não há uso relevante de **BREZTRI AEROSPHERE** em crianças e adolescentes (menores de 18 anos) na indicação de DPOC.

### **Dosagem em pacientes com disfunção renal**

Este medicamento pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Pode também ser utilizado na dose recomendada em pacientes com insuficiência renal grave ou com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise, apenas se o benefício esperado for superior ao risco potencial (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

### **Dosagem em pacientes com disfunção hepática**

Este medicamento pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Pode também ser utilizado na dose recomendada em pacientes com insuficiência hepática grave, apenas se o benefício esperado for superior ao risco potencial (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

### **Idosos**

Não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes idosos (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

## **MODO DE USAR**

### **Método de administração**

Para uso por via inalatória oral.

Para garantir a administração adequada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve demonstrar ao paciente como usar o inalador corretamente, que também deve verificar regularmente a adequação da técnica de inalação do paciente.

O paciente deverá ser aconselhado a ler atentamente a bula e a seguir as instruções de uso, conforme descritas no item INSTRUÇÕES DE USO.

**Nota:** É importante instruir aos pacientes a:

- Não utilizar o inalador se o agente dessecante, que está dentro do envoltório intermediário laminado, tiver vazado de sua embalagem. Para melhores resultados, o inalador deve estar à temperatura ambiente antes de ser utilizado.
- Antes do primeiro uso, preparar o inalador agitando-o e acionando-o no ar quatro vezes ou duas vezes quando o inalador não for usado por mais de sete dias, após a lavagem semanal ou se tiver caído.
- Enxaguar a boca com água após a inalação da dose para minimizar o risco de candidíase orofaríngea. Não engolir.

Ao acionar **BREZTRI AEROSPHERE**, um volume da suspensão é expelido do recipiente pressurizado. Quando o paciente inala pelo bocal ao mesmo tempo em que aciona o inalador, a substância segue o ar inspirado para as vias aéreas.

Os pacientes que tenham dificuldade para coordenar o acionamento com a inalação poderão utilizar **BREZTRI AEROSPHERE** com um espaçador para assegurar a administração correta do medicamento. **BREZTRI AEROSPHERE** pode ser usado com dispositivos espaçadores (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

## **INSTRUÇÕES DE USO**

**Oriente o paciente a ler estas ‘Instruções de uso’ cuidadosamente.**

O **BREZTRI AEROSPHERE** (denominado “inalador” neste item) pode ser diferente dos inaladores que o paciente utilizou anteriormente.

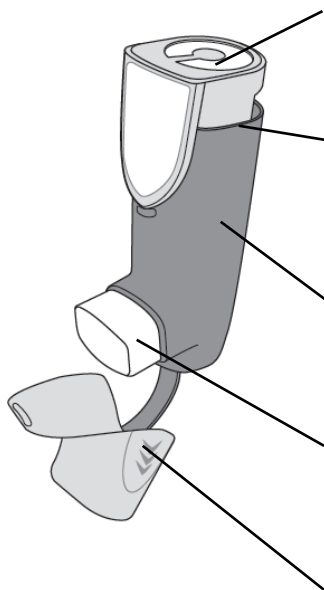
### **Informações importantes:**

- **Apenas para inalação por via oral.**
- **Pressionar o inalador para prepará-lo para o primeiro uso.**
- **Enxaguar o acionador amarelo semanalmente.**
- **Inalar 2 acionamentos (jatos) do medicamento pela manhã e 2 jatos do medicamento à noite.**

### **Armazenando o inalador**

- Guardar o inalador conforme as condições descritas na seção ‘7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO?’.

## Partes do inalador



### Indicador de acionamentos (jatos)

Fixado na parte superior do recipiente pressurizado.

### Recipiente pressurizado (dentro)

Contém o medicamento.

### Acionador

Contém o recipiente pressurizado.

### Bocal

Pulveriza o medicamento.

### Tampa do bocal

Protege o bocal quando o inalador não está em uso.

## Lendo o indicador de acionamentos (jatos)

**i: O indicador de acionamentos (jatos) fará uma contagem regressiva unitária a cada vez que o paciente acionar um jato do medicamento.**

### Ponteiro

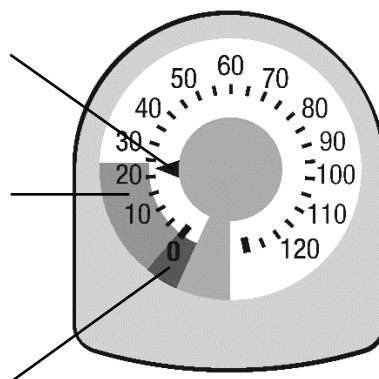
Aponta para o número de jatos restantes

### Zona amarela

O paciente deve adquirir um novo inalador quando o ponteiro estiver na zona amarela

### Zona vermelha

O paciente deve descartar o inalador quando o ponteiro estiver no número 0 dentro da zona vermelha



**i: O paciente não deve tentar inalar um jato quando o ponteiro estiver na zona vermelha (0) pois ele não receberá uma dose completa.**

### Adquirindo um novo inalador

- O paciente deve adquirir um novo inalador quando o ponteiro do indicador de acionamentos estiver na zona amarela.

### Descartando o inalador

Descartar o inalador quando:

- O indicador de acionamentos mostrar o número 0
- ou
- **3 meses** após o inalador ter sido removido do envoltório de alumínio

**Não usar ou reutilizar o acionador com recipientes de medicamento de outros inaladores.**

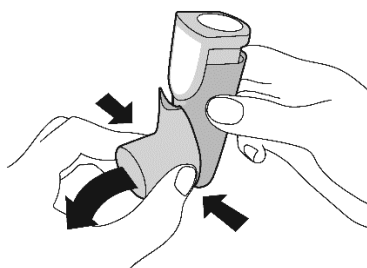
**Não perfurar ou jogar o recipiente no fogo ou incinerador.**

### **ANTES DA PRIMEIRA UTILIZAÇÃO - Pressionar o inalador 4 vezes antes da primeira utilização**

- Antes de usar o inalador pela primeira vez, é necessário prepará-lo para que o paciente obtenha a quantidade certa de medicamento quando usá-lo.

#### Etapa 1 de preparação

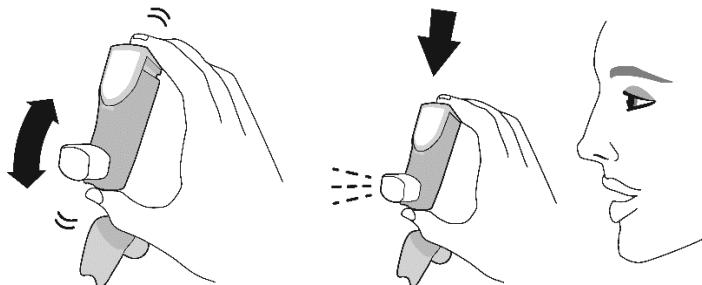
Remover a tampa do bocal.



**Etapa 2 de preparação**

Agitar bem o inalador e acionar **1 jato-teste** no ar e afastado do rosto. Repetir até um total de **4 jatos-teste**, agitando antes de cada jato-teste.

**AGITAR E FAZER 4  
JATOS-TESTE NO  
TOTAL**



**i:** São fornecidos jatos extras para o preparo. **Não pular a preparação.**

**i: Preparar novamente o inalador:**

- depois de enxaguar o acionador
- se o inalador cair
- se o inalador não for usado por mais de 7 dias

Para preparar novamente, acione **2 jatos-teste**, agitando antes de cada jato-teste.

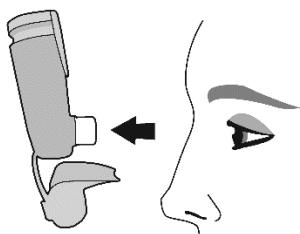
**AGITAR E FAZER 2 JATOS-  
TESTE NO TOTAL**

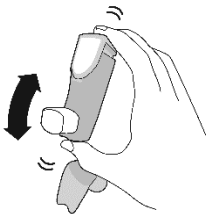
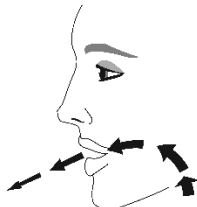

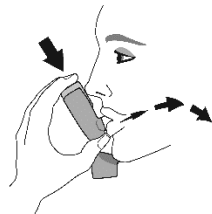
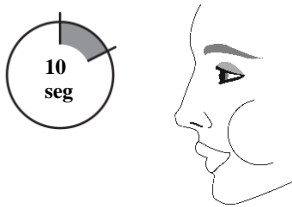
**USO DIÁRIO, de manhã e à noite – Inalar ao medicamento**


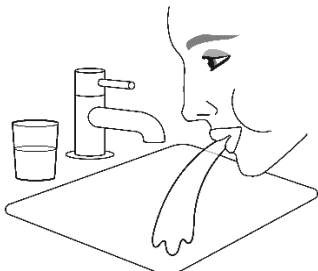
- **Dose Diária: 2 jatos pela manhã e 2 jatos à noite.**
- O paciente deve enxaguar a boca com água após inalar os 2 jatos para evitar infecção fúngica.

**Passo 1**

Remover a tampa do bocal. Verificar se há objetos estranhos no bocal e remover os objetos antes de usar.

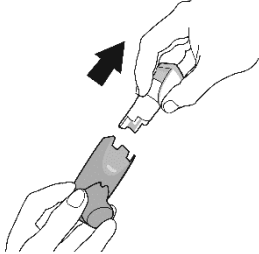
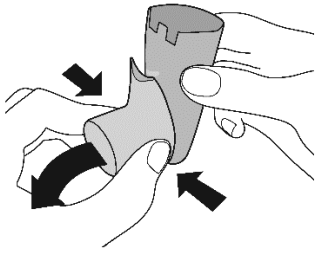


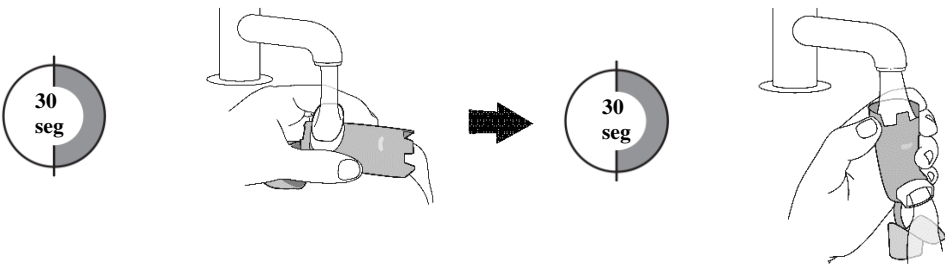

Passo 2				
<p>Agitar bem o inalador antes de cada jato.</p> 	<p>Expirar (solte o ar) completamente.</p> 	<p>Colocar o bocal na boca e fechar os lábios ao redor do bocal.</p> 	<p>Começar a inspirar (puxar o ar) lenta e profundamente enquanto aciona <b>1 jato</b>. O paciente deve continuar inspirando até que não consiga mais puxar o ar.</p> 	<p>O paciente deve prender a respiração o máximo que puder, por até <b>10 segundos</b>.</p> 

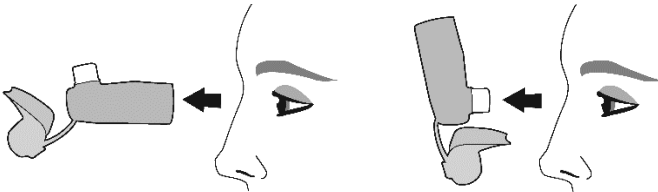
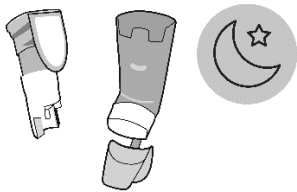
Passo 3	Passo 4	Passo 5
<p><b>REPETIR O PASSO 2 PARA UM SEGUNDO JATO</b></p>	<p>Colocar a tampa do bocal de volta.</p> 	<p>Enxaguar a boca com água. Cuspir a água. <b>O paciente não deve engolir a água.</b></p> 

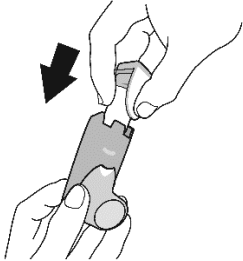
**ENXAGUE SEMANAL - Enxaguar o acionador uma vez por semana**

- **Enxaguar o acionador amarelo semanalmente** para que o medicamento não se acumule e bloqueie o spray através do bocal.
- **Não permitir que o recipiente seja molhado.**
- **Preparar novamente após o enxágue.**

Etapa 1 de enxágue	Etapa 2 de enxágue
<p>Remover o recipiente do acionador e reservar. <b>Não molhar o recipiente.</b></p> 	<p>Remover a tampa do bocal.</p> 

Etapa 3 de enxágue	Etapa 4 de enxágue
<p>Deixar correr em água morna pelo bocal por 30 segundos e, em seguida, pela parte superior do acionador por 30 segundos. <b>Enxaguar por 60 segundos no total.</b></p> 	<p><b>O paciente deve tirar o máximo de água que puder do acionador agitando-o.</b></p>  <p><b>Não secar com uma toalha ou lenço de papel.</b></p>

Etapa 5 de enxágue	Etapa 6 de enxágue
<p>O paciente deve observar dentro do acionador e do bocal, para verificar se há acúmulo de medicamento. Se houver acúmulo, repetir as etapas de enxágue 3 a 5.</p> 	<p>Deixar o acionador secar ao ar livre, de preferência durante a noite. <b>Não</b> colocar o recipiente de volta no acionador se ainda estiver molhado.</p> 

Etapa 7 de enxágue	Etapa 8 de enxágue
<p>Quando o acionador estiver seco, o paciente deve <b>recolocar a tampa do bocal primeiro e</b>, a seguir, pressionar suavemente o recipiente pressurizado para dentro do acionador.</p> 	<p>Preparar o inalador novamente acionando <b>2 jatos-teste</b>, agitando antes de cada jato-teste.</p> <p style="text-align: center;"><b>AGITAR E FAZER 2 JATOS-TESTE NO TOTAL</b></p>

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

Como **BREZTRI AEROSPHERE** contém budesonida, glicopirrônio e formoterol, o tipo e gravidade das reações adversas associadas a cada um dos componentes podem ser esperados com **BREZTRI AEROSPHERE**.

A avaliação de segurança do programa principal para **BREZTRI AEROSPHERE** 160/7,2/5,0 incluiu 639 pacientes com DPOC em um estudo de função pulmonar de 24 semanas e um estudo de extensão de segurança de longo prazo de 28 semanas, e 2.144 pacientes em um estudo de exacerbações de 52 semanas. Além disso, 2.137 pacientes no estudo de exacerbação de 52 semanas receberam a associação de budesonida, glicopirrônio e formoterol na concentração de 80/7,2/5,0 (BGF MDI 80/7,2/5,0).

### Resumo tabulado das reações adversas

A frequência das reações adversas é definida pelo uso da seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 3: Reações adversas a medicamentos por frequência e Classe de Sistemas e Órgãos (SOC)**

Frequência	SOC	Termo MedDRA
<b>Comum</b> $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Infecções e infestações	Candidíase oral Pneumonia
	Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia
	Distúrbios psiquiátricos	Ansiedade, insônia
	Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça
	Distúrbios cardíacos	Palpitações
	Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Disfonia, tosse
	Distúrbios gastrointestinais	Náusea
	Distúrbios renais e urinárias	Infecção do trato urinário
	Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares
<b>Incomum</b> $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Distúrbios do sistema imunitário	Hipersensibilidade
	Distúrbios psiquiátricos	Depressão, agitação, inquietação, nervosismo
	Distúrbios do sistema nervoso	Tremor, tontura
	Distúrbios cardíacos	<i>Angina pectoris</i> , taquicardia, arritmias cardíacas (fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístoles)
	Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Irritação da garganta, broncoespasmo

	Distúrbios gastrointestinais	Boca seca
	Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hematomas
	Distúrbios renais e urinários	Retenção urinária
	Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Dor no peito
<b>Muito rara</b> <0,01%	Distúrbios endócrinos	Sinais ou sintomas de efeitos sistêmicos de glicocorticosteroides, por exemplo, hipofunções da glândula adrenal
	Distúrbios psiquiátricos	Comportamento anormal
<b>Desconhecida</b> Não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis	Distúrbios do sistema imunitário	Angioedema
	Distúrbios oculares	Visão turva (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
		Catarata
		Glaucoma

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Pneumonia

O KRONOS foi um estudo de 24 semanas, que incluiu um total 1896 pacientes com DPOC moderada a muito grave (média da função pulmonar VEF<sub>1</sub> após broncodilatador no recrutamento, 50% do previsto, desvio padrão [DP] 14%), 26% dos quais apresentaram uma exacerbação da DPOC no ano anterior à admissão no estudo. A incidência de ocorrências confirmadas de pneumonia notificadas até às 24 semanas foi de 1,9% (12 pacientes) para **BREZTRI AEROSPHERE** (n=639), 1,6% (10 pacientes) para fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrônio (GFF) MDI 5/7,2 microgramas (n=625), 1,9% (6 pacientes) para fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida (BFF) MDI 5/160 microgramas (n=314) e de 1,3% (4 pacientes) para fumarato de formoterol Symbicort Turbuhaler (TBH) 200/6 microgramas sem ocultação (n=318). No KRONOS, não se registaram casos fatais de pneumonia com **BREZTRI AEROSPHERE**.

O ETHOS foi um estudo de 52 semanas, que incluiu um total de 8529 pacientes (na população de segurança) com DPOC moderada a muito grave e história de exacerbações moderadas ou graves nos 12 meses anteriores (média da função pulmonar VEF<sub>1</sub> após broncodilatador no recrutamento, 43% do previsto, DP 10%). A incidência de pneumonia confirmada foi de 4,2% (90 pacientes) para **BREZTRI AEROSPHERE** (n=2144),

3,5% (75 pacientes) para fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrônio/budesonida (BGF) MDI 5/7,2/80 microgramas (n=2124), 2,3% (48 indivíduos) para GFF MDI 5/7,2 microgramas (n=2125) e de 4,5% (96 indivíduos) para GFF MDI 5/160 microgramas (n=2136). No ETHOS, registaram-se cinco casos fatais de pneumonia durante a fase de tratamento do estudo (dois com BGF MDI 5/7,2/80; três com GFF MDI e nenhum com **BREZTRI AEROSPHERE**).

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Há evidências limitadas sobre o manejo da superdose com **BREZTRI AEROSPHERE**. Uma superdose de **BREZTRI AEROSPHERE** pode causar sinais e sintomas anticolinérgicos e/ou beta-2-adrenérgicos exagerados; os mais frequentes incluem visão turva, boca seca, náuseas, espasmo muscular, tremor, dor de cabeça, palpitações e hipertensão sistólica. Não se espera que a superdose aguda com budesonida, mesmo em doses excessivas, seja um problema clínico. Quando usado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos sistêmicos dos glicocorticosteroides.

Não há tratamento específico para superdose com esse medicamento. Se uma overdose acontecer, o paciente deve ter tratamento de suporte com monitoramento apropriado, conforme necessário.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0302

Produzido por: AstraZeneca Dunkerque Production - Dunkerque - França

Importado e Registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

BRE\_AER006

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/08/2025.**

**SAC**  
@ASTRAZENECA.COM  
**0800 014 5578**



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/01/2025	0061590258	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2022	1416560221	1460 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País	12/08/2024	Bula Inicial	VPS/VP	Suspensão aerossol de 160/7,2/5,0 mcg/acionament o
			15/01/2025	0061590258	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2025	Adequação à RDC 770/2022 e IN 200/2022	VPS/VP	Suspensão aerossol de 160/7,2/5,0 mcg/acionament o
-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	Adequação à RDC 770/2022 e IN 200/2022 (Cuidados de Conservação)	VPS/VP	Suspensão aerossol de 160/7,2/5,0 mcg/acionament o