

SỞ Y TẾ TỈNH HÀ TĨNH

Số: 35784
ĐẾN Ngày 10/12/2025
Chuyên:
Số và ký hiệu HS:

VĂN BẢN THÔNG BÁO
TỔ CHỨC HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC

Kính gửi: **SỞ Y TẾ HÀ TĨNH**

1. Tên cơ sở thông báo tổ chức hội thảo giới thiệu thuốc:

Công ty TNHH AstraZeneca Việt Nam

2. Địa chỉ: Tầng 18, tòa nhà A&B, số 76A đường Lê Lai, phường Bến Thành, TP Hồ Chí Minh

3. Số điện thoại: (028) 383278088 – Fax: (028) 38278089

4. Họ, tên, số điện thoại của người liên hệ khi cần: Nguyễn Hải Yến-0983839359

5. Danh mục thuốc được thông tin theo hình thức hội thảo giới thiệu thuốc:

Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành thuốc/số giấy phép nhập khẩu thuốc
Breztri Aerosphere (Mỗi liều phóng thích chứa: Budesonid 160mcg. Glycopyrronium 7,2mcg, Formoterol fumarat dihydrat 5mcg)	300110445423 Cơ sở đăng ký: Công ty TNHH AstraZeneca Việt Nam (địa chỉ: Tầng 18, tòa nhà A&B, số 76 đường Lê Lai, phường Bến Thành, quận 1, TP. Hồ Chí Minh) Cơ sở sản xuất: AstraZeneca Dunkerque Production (Địa chỉ: 224, Avenue de la Dordogne, 59640 Dunkerque, France) Theo quyết định gia hạn số: 796/QĐ-QLD ngày 27/10/2023

6. Thành phần tham dự: 25 Dược sĩ của các nhà thuốc trên địa bàn Hà Tĩnh.

7. Địa điểm và thời gian dự kiến tổ chức:

Địa điểm: Nhà hàng Đại Hương Biển- 140- Đường Hàm Nghi, Phường Thành Sen, Hà Tĩnh

Thời gian: 11:00-13:00, ngày 18 tháng 12 năm 2025

8. Tài liệu kèm theo:

- Chương trình hội thảo giới thiệu thuốc bao gồm: thời gian, địa điểm, thành phần tham dự.
- Bài trình bày về Thông tin thuốc

9. Cam kết của cơ sở:

Cơ sở đã nghiên cứu và cam kết tuân thủ đầy đủ các quy định của có liên quan trong lĩnh vực dược.

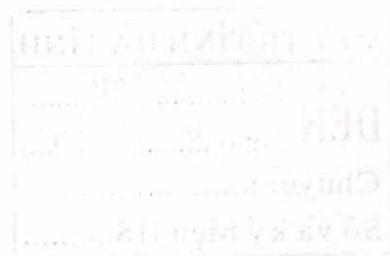
TP. Hồ Chí Minh, ngày 4 tháng 12 năm 2025

Công ty TNHH AstraZeneca Việt Nam



Nguyễn Diệu Loan

Giám đốc Khách hàng trọng điểm và
Phát triển thương mại





CHƯƠNG TRÌNH HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC BREZTRI AEROSPHERE

Thời gian: 18/12/2025

Địa điểm: Nhà hàng Đại Hương Biển- 140- Đường Hàm Nghi, Phường Thành Sen, Hà Tĩnh

Số lượng: 25 Dược sĩ của các nhà thuốc trên địa bàn Hà Tĩnh

Báo cáo viên:

DS: Nguyễn Thị Nhân – Trình dược viên

Công ty TNHH AstraZeneca Việt Nam

CHƯƠNG TRÌNH

11:00 – 11:25	Đón khách
11:25 – 11:30	Phát biểu khai mạc. <i>Đại diện Công ty TNHH AstraZeneca Việt Nam</i>
11:30 – 11:45	Giới thiệu thuốc Breztri Aerosphere <i>DS: Nguyễn Thị Nhân - Trình dược viên - Công ty TNHH Astrazeneca Việt Nam</i>
11:45-12:00	Thảo luận và tổng kết <i>DS: Nguyễn Thị Nhân - Trình dược viên - Công ty TNHH Astrazeneca Việt Nam</i>
12:00-13:00	Tiệc trưa





BREZTRI AEROSPHERE

(Budesonid /Glycopyrronium /Formoterol)

Thành phần hoạt chất:

BREZTRI AEROSPHERE	Liều định chuẩn tương ứng (mcg)			Mỗi nhát xịt (liều phóng thích, lượng thuốc rời khỏi đầu ngậm) (mcg) chứa:		
	Budesonid	Glycopyrronium	Formoterol fumarat dihydrat	Budesonid	Glycopyrronium	Formoterol fumarat dihydrat
160/7,2/5	170	7,7 (tương đương 9,6 mcg glycopyrronium bromid hoặc glycopyrrolat)	5,3 (tương đương 5,1 mcg formoterol fumarat)	160	7,2 (tương đương 9 mcg glycopyrronium bromid hoặc glycopyrrolat)	5 (tương đương 4,8 mcg formoterol fumarat)

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri
PromoMats ID: VN-3077 | Date of preparation: 02/2025 Date of Expiration 02/2027

Tài liệu thông tin thuốc dành cho cán bộ y tế
Tài liệu này không được chia sẻ hay phân phát dưới bất kỳ hình thức nào, vui lòng không sao chép hoặc chụp màn hình

1

BREZTRI AEROSPHERE

(Budesonid /Glycopyrronium /Formoterol)

CHỈ ĐỊNH

BREZTRI AEROSPHERE được chỉ định để điều trị duy trì bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

DẠNG BẢO CHẾ

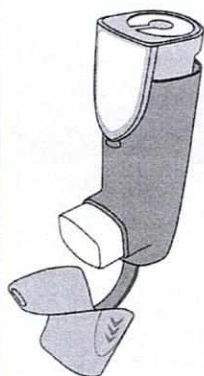
Hỗn dịch nén dưới áp suất dùng để hít.
Hỗn dịch màu trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp gồm 1 túi nhôm chứa bình xịt 120 liều.

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri

2



THÔNG TIN SẢN PHẨM

BREZTRI AEROSPHERE

(Budesonid /Glycopyrronium /Formoterol)

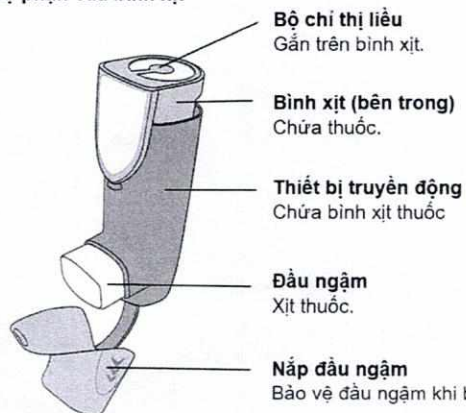
Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri



3

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Các bộ phận của bình xịt



Bộ phận chỉ thị liều sẽ đếm ngược 1 liều sau mỗi lần xịt thuốc.

Vạch chỉ thị liều

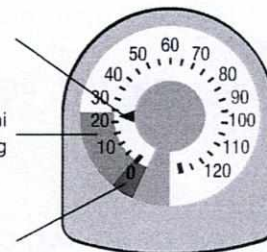
Cho thấy số liều xịt còn lại

Vùng vàng

Đặt mua một bình xịt mới khi vạch chỉ thị liều ở trong vùng vàng

Vùng đỏ

Loại bỏ bình xịt khi vạch chỉ thị liều đã ở vạch 0 trong vùng đỏ



Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri



4

BREZTRI AEROSPHERE

(Budesonid /Glycopyrronium /Formoterol)

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều khuyến cáo và cách dùng

Liều BREZTRI AEROSPHERE khuyến cáo là budesonid 320 mcg, glycopyrrolat 18 mcg và formoterol fumarat 9,6 mcg (tương ứng 2 hít BREZTRI AEROSPHERE [budesonid/glycopyrrolat/formoterol fumarat 160 mcg/9 mcg/4,8 mcg]) hai lần mỗi ngày, vào buổi sáng và tối qua đường hít bằng miệng. Không sử dụng nhiều hơn hai hít hai lần mỗi ngày.

Súc miệng bằng nước sau khi hít thuốc nhưng không nuốt.

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri



5

BREZTRI AEROSPHERE

(Budesonid /Glycopyrronium /Formoterol)

Bảng 1: Các tác dụng ngoại ý theo tần suất và hệ cơ quan (SOC)

Hệ cơ quan	Tác dụng ngoại ý	Tần suất
Nhiễm khuẩn và loạn khuẩn	Nhiễm nấm <i>Candida</i> vùng miệng	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Viêm phổi	Thường gặp
	Quá mẫn	ít gặp
	Phụ mẫn	Chưa biết
Rối loạn nội tiết	Các dấu hiệu hoặc triệu chứng của tác dụng glucocorticoid toàn thân, ví dụ: suy tuyến thượng thận	Rất hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng đường huyết	Thường gặp
Rối loạn tâm thần	Lo lắng	Thường gặp
	Mất ngủ	Thường gặp
	Trầm cảm	ít gặp
	Kích động	ít gặp
	Bồn chồn	ít gặp
	Lo lắng	ít gặp
	Rối loạn hành vi	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Thường gặp
	Chóng mặt	Thường gặp
	Run rẩy	ít gặp
Rối loạn thị giác	Nhìn mờ (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Chưa biết
	Đục thủy tinh thể	Chưa biết
	Glaucom	Chưa biết
Rối loạn hệ tim mạch	Đánh trống ngực	Thường gặp
	Cơn đau thắt ngực	Thường gặp
	Nhịp tim nhanh	Thường gặp
	Loạn nhịp tim (rung nhĩ, nhịp nhanh trên thất và ngoại tâm thu)	Thường gặp
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khàn tiếng	Thường gặp
	Ho	Thường gặp
	Viêm họng	Thường gặp
	Có thắt phế quản	Thường gặp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Buồn nôn	Thường gặp
	Khô miệng	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Bầm tím	Thường gặp
Rối loạn cơ xương mô liên kết	Chuột rút	Thường gặp
Rối loạn hệ thận-tiết niệu	Nhiễm trùng đường tiết niệu	Thường gặp
	Bì tiểu	Thường gặp
Các rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Đau ngực	Thường gặp

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri



6

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Thử nghiệm 1 (NCT02465567) (ETHOS) được thực hiện trong 52 tuần với tổng số 8588 bệnh nhân phân ngẫu nhiên (1:1:1:1) dùng BREZTRI AEROSPHERE (budesonid/glycopyrrolat/formoterol fumarat 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg), budesonid, glycopyrrolat và formoterol fumarat [BGF MDI 160 mcg/18 mcg/9,6 mcg] (BGF MDI 160 mcg/18 mcg/9,6 mcg không được phê duyệt), glycopyrrolat và formoterol fumarat [GFF MDI 18 mcg/9,6 mcg], hoặc budesonid và formoterol fumarat [BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg], tất cả đều được dùng hai lần/ngày. GFF MDI và BFF MDI được sử dụng trong cùng một ống hít và tá dược như BREZTRI AEROSPHERE.

Thử nghiệm 1 được thực hiện trên bệnh nhân có tiền sử một hoặc nhiều lần xảy ra cơn kịch phát COPD mức độ từ trung bình hoặc nặng trong 1 năm trước khi tham gia nghiên cứu, tỷ lệ FEV₁/FVC sau khi dùng thuốc giãn phế quản dưới 0,7 và tỷ lệ FEV₁ sau khi dùng thuốc giãn phế quản dưới 65% so với giá trị bình thường dự đoán.

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri



7

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Thử nghiệm 2 (NCT02497001) (KRONOS) được tiến hành trong 24 tuần với tổng số 1896 bệnh nhân phân ngẫu nhiên (2:2:1:1) dùng BREZTRI AEROSPHERE (budesonid/glycopyrrolat/formoterol fumarat 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg), glycopyrrolat và formoterol fumarat [GFF MDI 18 mcg/9,6 mcg], budesonid và formoterol fumarat [BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg], hoặc chất đối chứng có hoạt tính, nhẵn mờ, tất cả đều được dùng hai lần/ngày. GFF MDI và BFF MDI được sử dụng cùng một ống hít và tá dược như BREZTRI AEROSPHERE. Thử nghiệm 2 được thực hiện trên các đối tượng ở thời điểm tham gia nghiên cứu, có tỷ lệ FEV₁/FVC sau khi dùng thuốc giãn phế quản nhỏ hơn 0,7 và FEV₁ sau khi dùng thuốc giãn phế quản thấp hơn 80% so với giá trị dự đoán bình thường. Bệnh nhân trong Thử nghiệm 2 không bắt buộc phải có tiền sử các đợt cấp COPD mức độ trung bình hoặc nặng trong 1 năm trước khi tham gia nghiên cứu.

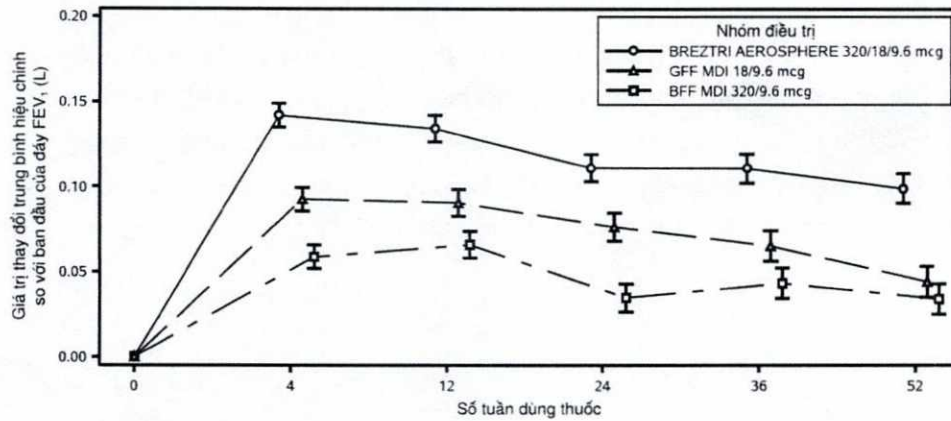
Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri



8

CHỨC NĂNG PHỔI

Hình 1: Giá trị thay đổi trung bình hiệu chỉnh của đáy FEV₁ so với ban đầu theo thời gian (Thử nghiệm 1)¹



¹Phân tích loại trừ dữ liệu đo hô hấp ký được thu thập sau khi ngừng điều trị theo nghiên cứu.

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri

*GFF: glycopyrrolat và formoterol fumarat BFF: budesonid và formoterol fumarat

9

CHỨC NĂNG PHỔI

Bảng 2: Thay đổi AUC₀₋₄ của FEV₁ và thay đổi trung bình bình phương tối thiểu (LS) của đáy FEV₁ (mL) vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 so với ban đầu trong thử nghiệm 1 (Nghiên cứu phụ đo hô hấp ký) và thử nghiệm 2¹

Thuốc sử dụng	N	FEV ₁ AUC ₀₋₄ ở Tuần 24		N	Thay đổi của đáy FEV ₁ vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 so với ban đầu	
		Khác biệt			Khác biệt	
		GFF MDI	BFF MDI		GFF MDI	BFF MDI
Thử nghiệm 1 (Nghiên cứu phụ)						
BREZTRI AEROSPHERE	633	N=588 53 mL (29, 77)	N=605 119 mL (95, 143)	634	N=586 35 mL (12, 57)	N=608 76 mL (54, 99)
Thử nghiệm 2						
BREZTRI AEROSPHERE	436	N=403 5 mL (-25, 34)	N=201 116 mL (80, 152)	565	N=522 13 mL (-9, 36)	N=266 74 mL (47, 102)

¹Phân tích loại trừ dữ liệu đo hô hấp ký được thu thập sau khi ngừng điều trị theo nghiên cứu.

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri

*GFF: glycopyrrolat và formoterol fumarat BFF: budesonid và formoterol fumarat

10

CHỨC NĂNG PHỔI

Bảng 2: Thay đổi AUC₀₋₁ của FEV₁ và thay đổi trung bình bình phương tối thiểu (LS) của đày FEV₁ (mL) vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 so với ban đầu trong thử nghiệm 1 (Nghiên cứu phụ đo hô hấp kỹ) và thử nghiệm 2¹

Thuốc sử dụng	FEV ₁ AUC ₀₋₁ ở Tuần 24	Thay đổi của đày FEV ₁ vào buổi sáng trước khi dùng
---------------	---	--

Trong Thử nghiệm 2, trung vị thời gian khởi phát vào ngày 1, được xác định là mức FEV₁ tăng 100 mL so với ban đầu, là trong vòng 5 phút trên bệnh nhân dùng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg. Trong Thử nghiệm 1, bệnh nhân được điều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg trung bình sử dụng ít thuốc điều trị cắt cơn hàng ngày hơn trong 24 tuần so với bệnh nhân điều trị bằng GFF MDI 18 mcg/9,6mcg và BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg.

Thử nghiệm 2						
BREZTRI AEROSPHERE	430	N=403	N=201	SES	N=522	N=286
		5 mL	116 mL		13 mL	74 mL
		(25, 34)	(80, 152)		(-9, 36)	(47, 102)

¹Phân tích loại trị liệu đo hô hấp kỹ được thu thập sau khi ngưng điều trị theo nghiên cứu.

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri

*GFF: glycopyrrrolat và formoterol fumarat BFF: budesonid và formoterol fumarat



11

CƠN KỊCH PHÁT COPD

Bảng 3: Tỷ lệ cơn kịch phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng trong 52 tuần trong thử nghiệm 1¹

Điều trị ² (N)	Tỷ lệ trung bình hàng năm	Tỷ số tỷ suất (RR) so với thuốc đối chiếu (95% CI)	% Tỷ lệ giảm cơn kịch phát COPD (95% CI)	Giá trị P
BREZTRI AEROSPHERE (N=2137)	1,08	N/A	N/A	N/A
GFF MDI (N=2120)	1,42	0,76 (0,69; 0,83)	24 (17, 31)	p<0,0001
BFF MDI (N=2131)	1,24	0,87 (0,79; 0,95)	13 (5, 21)	p=0,0027

Trong Thử nghiệm 1, điều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg cho thấy tỷ lệ xảy ra cơn kịch phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng trong thời gian điều trị giảm đi trong 52 tuần so với khi dùng GFF MDI và BFF MDI (xem Bảng 3).

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri

*GFF: glycopyrrrolat và formoterol fumarat BFF: budesonid và formoterol fumarat



12

CƠN KỊCH PHÁT COPD

Bảng 3: Tỷ lệ cơn kịch phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng trong 52 tuần trong thử nghiệm 1¹

Điều trị (N)	Tỷ lệ trung bình hàng	Tỷ số tỷ suất (RR) so với	% Tỷ lệ giảm cơn kịch phát	Giá trị P
--------------	-----------------------	---------------------------	----------------------------	-----------

Trong Thử nghiệm 2, điều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg làm giảm tỷ lệ xảy ra cơn kịch phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng hàng năm trong thời gian điều trị so với khi dùng GFF MDI 18 mcg/9,6 mcg (RR [95% CI]: 0,48 [0,37; 0,64]) và so với BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg (RR [95% CI]: 0,82 [0,58; 1,17]). Sự khác biệt giữa BREZTRI AEROSPHERE với BFF MDI không có ý nghĩa thống kê phần nhiều do phân tích theo thứ bậc.

		(0,79; 0,95)	(5, 21)	P=0,0002
--	--	--------------	---------	----------

Trong Thử nghiệm 1, điều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg cho thấy tỷ lệ xảy ra cơn kịch phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng trong thời gian điều trị giảm đi trong 52 tuần so với khi dùng GFF MDI và BFF MDI (xem Bảng 3).

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri

*GFF: glycopyrrolat và formoterol fumarat BFF: budesonid và formoterol fumarat

13

CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG LIÊN QUAN ĐẾN SỨC KHỎE

Trong thử nghiệm 1, tỷ lệ bệnh nhân đang điều trị có cải thiện SGRQ ở tuần 24 cao hơn ở nhóm dùng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg (50%) so với cả nhóm GFF MDI 18 mcg/9,6 mcg (43%; tỷ số chênh 1,4; [95% CI: 1,2 ; 1,5]) và nhóm BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg (45%; tỷ số chênh 1,2; [95% CI: 1,1 ; 1,4]). Sự khác biệt tương tự giữa các nhóm điều trị cũng được ghi nhận ở tuần 52.

Trong thử nghiệm 2, tỷ lệ bệnh nhân đang điều trị có cải thiện điểm SGRQ ở tuần 24 cao hơn ở nhóm dùng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg (50%) so với cả GFF MDI 18 mcg/9,6 mcg (44%; tỷ số chênh 1,3; [95%CI: 1,0 ; 1,6]) và BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg (43%; tỷ số chênh 1,3; [95%CI: 1,0 - 1,7]).

Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa Breztri

*GFF: glycopyrrolat và formoterol fumarat BFF: budesonid và formoterol fumarat

14

R_x**BREZTRI AEROSPHERE**

Budesonid 160 mcg/Glycopyrronium 7,2 mcg/Formoterol fumarat dihydrat 5 mcg

Hỗn dịch nền dưới áp suất dùng để hít

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

LẮC KỸ TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

BREZTRI AEROSPHERE	Liều dùng chuẩn trong ống (mcg)			Mỗi nhát xịt (liều phóng thích, tương đương với liều đầu ngày) (mcg) chứa		
	Budesonid	Glycopyrronium	Formoterol fumarat dihydrat	Budesonid	Glycopyrronium	Formoterol fumarat dihydrat
160/7,2/5	1/3	7,2	5,3	160	7,2	5
	(tương đương 9,6 mcg glycopyrronium fumarat hoặc glycopyrrolat)	(tương đương 9,6 mcg glycopyrronium fumarat hoặc glycopyrrolat)	(tương đương 3,1 mcg formoterol fumarat)		(tương đương 9 mcg glycopyrronium fumarat hoặc glycopyrrolat)	(tương đương 4,8 mcg formoterol fumarat)

Thành phần tá dược:

Norfuran

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin

Calcio clorid

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch nền dưới áp suất dùng để hít

Hỗn dịch màu trắng

CHỈ ĐỊNH

BREZTRI AEROSPHERE được chỉ định để điều trị duy trì bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Hạn chế sử dụng

BREZTRI AEROSPHERE không được chỉ định để giảm có thể phế quản cấp tính hoặc điều trị hen phế quản (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**Liều khuyến cáo và cách dùng**

Liều BREZTRI AEROSPHERE khuyến cáo là budesonid 320 mcg, glycopyrrolat 18 mcg và formoterol fumarat 9,6 mcg (tương ứng 2 nhát BREZTRI AEROSPHERE [budesonid/glycopyrrolat/formoterol fumarat 160 mcg/9 mcg/4,8 mcg]) hai lần mỗi ngày, vào buổi sáng và tối qua đường hít bằng miệng. Không sử dụng nhiều hơn hai nhát hai lần mỗi ngày.

Súc miệng bằng nước sau khi hít thuốc nhưng không nuốt.

Chú ý

Khởi động bình xịt BREZTRI AEROSPHERE trước khi sử dụng lần đầu tiên. Khởi động bình xịt là cần thiết để đảm bảo lượng thuốc thích hợp ở mỗi liều xịt. Khởi động bình xịt BREZTRI AEROSPHERE bằng cách xịt 4 lần vào vùng không khí cách xa mặt. Lắc kỹ trước mỗi lần xịt thuốc.

Nếu bình xịt không được dùng trong hơn 7 ngày, bình xịt bị rơi hoặc sau khi rửa sạch hàng tuần, khởi động lại bình xịt bằng cách xịt 2 lần vào vùng không khí cách xa mặt. Lắc kỹ trước mỗi lần xịt thuốc.

Bộ phận đếm liều thuốc

Bình chứa thuốc BREZTRI AEROSPHERE có kèm theo bộ phận vào định liều, cho biết số lượng liều xịt còn lại sau mỗi lần sử dụng. Mãn hình báo liều dùng có một vạch chỉ thị liều sẽ cạn chuyển sau mỗi lần xịt. Khi vạch chỉ thị liều nằm trong vùng vàng tức là đã gần hết số liều thuốc có thể sử dụng. Không sử dụng BREZTRI AEROSPHERE khi vạch chỉ thị liều đã nằm ở vị trí vạch 0 trong vùng màu đỏ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng BREZTRI AEROSPHERE ở những bệnh nhân mẫn cảm với budesonid, glycopyrrolat, formoterol hoặc bất kỳ tá dược nào (xem trong mục Thành phần công thức thuốc và mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Biến cố nghiêm trọng liên quan đến hen phế quản – nhập viện, đặt nội khí quản, tử vong

15

R_x**BREZTRI AEROSPHERE**

Budesonid 160 mcg/Glycopyrronium 7,2 mcg/Formoterol fumarat dihydrat 5 mcg

Hỗn dịch nền dưới áp suất dùng để hít

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

LẮC KỸ TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

BREZTRI AEROSPHERE	Liều dùng chuẩn trong ống (mcg)			Mỗi nhát xịt (liều phóng thích, tương đương với liều đầu ngày) (mcg) chứa		
	Budesonid	Glycopyrronium	Formoterol fumarat dihydrat	Budesonid	Glycopyrronium	Formoterol fumarat dihydrat
160/7,2/5	1/3	7,2	5,3	160	7,2	5
	(tương đương 9,6 mcg glycopyrronium fumarat hoặc glycopyrrolat)	(tương đương 9,6 mcg glycopyrronium fumarat hoặc glycopyrrolat)	(tương đương 3,1 mcg formoterol fumarat)		(tương đương 9 mcg glycopyrronium fumarat hoặc glycopyrrolat)	(tương đương 4,8 mcg formoterol fumarat)

Thành phần tá dược:

Norfuran

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin

Calcio clorid

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch nền dưới áp suất dùng để hít

Hỗn dịch màu trắng

CHỈ ĐỊNH

BREZTRI AEROSPHERE được chỉ định để điều trị duy trì bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Hạn chế sử dụng

BREZTRI AEROSPHERE không được chỉ định để giảm có thể phế quản cấp tính hoặc điều trị hen phế quản (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**Liều khuyến cáo và cách dùng**

Liều BREZTRI AEROSPHERE khuyến cáo là budesonid 320 mcg, glycopyrrolat 18 mcg và formoterol fumarat 9,6 mcg (tương ứng 2 nhát BREZTRI AEROSPHERE [budesonid/glycopyrrolat/formoterol fumarat 160 mcg/9 mcg/4,8 mcg]) hai lần mỗi ngày, vào buổi sáng và tối qua đường hít bằng miệng. Không sử dụng nhiều hơn hai nhát hai lần mỗi ngày.

Súc miệng bằng nước sau khi hít thuốc nhưng không nuốt.

Chú ý

Khởi động bình xịt BREZTRI AEROSPHERE trước khi sử dụng lần đầu tiên. Khởi động bình xịt là cần thiết để đảm bảo lượng thuốc thích hợp ở mỗi liều xịt. Khởi động bình xịt BREZTRI AEROSPHERE bằng cách xịt 4 lần vào vùng không khí cách xa mặt. Lắc kỹ trước mỗi lần xịt thuốc.

Nếu bình xịt không được dùng trong hơn 7 ngày, bình xịt bị rơi hoặc sau khi rửa sạch hàng tuần, khởi động lại bình xịt bằng cách xịt 2 lần vào vùng không khí cách xa mặt. Lắc kỹ trước mỗi lần xịt thuốc.

Bộ phận đếm liều thuốc

Bình chứa thuốc BREZTRI AEROSPHERE có kèm theo bộ phận vào định liều, cho biết số lượng liều xịt còn lại sau mỗi lần sử dụng. Mãn hình báo liều dùng có một vạch chỉ thị liều sẽ cạn chuyển sau mỗi lần xịt. Khi vạch chỉ thị liều nằm trong vùng vàng tức là đã gần hết số liều thuốc có thể sử dụng. Không sử dụng BREZTRI AEROSPHERE khi vạch chỉ thị liều đã nằm ở vị trí vạch 0 trong vùng màu đỏ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng BREZTRI AEROSPHERE ở những bệnh nhân mẫn cảm với budesonid, glycopyrrolat, formoterol hoặc bất kỳ tá dược nào (xem trong mục Thành phần công thức thuốc và mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Biến cố nghiêm trọng liên quan đến hen phế quản – nhập viện, đặt nội khí quản, tử vong

16

Tính an toàn và hiệu quả của BREZTRI AEROSPHERE trên bệnh nhân hen phế quản vẫn chưa được xác định. BREZTRI AEROSPHERE không được chỉ định để điều trị hen phế quản.

Sử dụng đơn độc thuốc chủ vận beta₂-adrenergic tác dụng kéo dài (LABA) không phù hợp với corticosteroid dạng hít (ICS) trên bệnh nhân hen phế quản có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong do hen. Dữ liệu hiện có từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng cũng có thể xảy ra nếu sử dụng LABA đơn độc làm tăng nguy cơ nhập viện do hen phế quản ở trẻ em và thanh thiếu niên. Thông tin đáng ngại được xem là chúng cho cả nhóm LABA khi sử dụng đơn độc. Khi sử dụng liều có định LABA kết hợp với ICS, dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng lớn không cho thấy sự tăng đáng kể nguy cơ xảy ra các biến cố nghiêm trọng liên quan đến hen phế quản (nhập viện, đặt nội khí quản, tử vong) so với ICS đơn trị.

Do hiện hiện có chưa cho thấy nguy cơ tử vong tăng lên khi sử dụng LABA trên bệnh nhân COPD.

Diễn tiến nặng của bệnh và các đợt cấp tính

Không nên khởi đầu điều trị với BREZTRI AEROSPHERE ở những bệnh nhân mắc COPD diễn tiến nặng có thể dẫn tới đe dọa tính mạng. Chưa có nghiên cứu nào về BREZTRI AEROSPHERE trên nhóm bệnh nhân mắc COPD diễn tiến nặng. Do đó, việc sử dụng BREZTRI AEROSPHERE trong trường hợp này là không phù hợp.

BREZTRI AEROSPHERE không nên được sử dụng để làm giảm các triệu chứng cấp tính, ví dụ như cơn co thắt phế quản cấp. Chưa có nghiên cứu về việc giảm các triệu chứng cấp tính khi dùng BREZTRI AEROSPHERE và không nên sử dụng thêm liều cho chỉ định trên. Các triệu chứng cấp tính nên được điều trị bằng thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn dạng hít.

Khi bắt đầu điều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE, những bệnh nhân đang sử dụng thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn dạng hít thường xuyên (ví dụ: bốn lần/ngày) nên được hướng dẫn ngừng sử dụng thường xuyên các loại thuốc này và chỉ sử dụng chúng để giảm triệu chứng hô hấp cấp tính. Khi kê đơn BREZTRI AEROSPHERE, nhân viên y tế cũng nên kê đơn thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn dạng hít và hướng dẫn bệnh nhân cách sử dụng. Việc tăng tần suất sử dụng thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn hít cho thấy bệnh có thể đang diễn tiến nghiêm trọng hơn và cần được chăm sóc y tế kịp thời.

COPD có thể diễn tiến cấp tính trong một vài giờ hoặc chuyển thành mạn tính trong vài ngày hoặc lâu hơn. Nếu việc sử dụng BREZTRI AEROSPHERE không còn kiểm soát được các triệu chứng hoặc thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn dạng hít trở nên kém hiệu quả hoặc bệnh nhân cần hít nhiều thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn hơn bình thường, thì đây có thể là những dấu hiệu cho thấy tình trạng bệnh xấu đi. Trong trường hợp này, cần đánh giá lại tình

trạng của bệnh nhân đồng thời với phác đồ điều trị COPD. Không nên tăng liều hàng ngày của BREZTRI AEROSPHERE vượt quá liều khuyến cáo.

Tránh dùng quá liều BREZTRI AEROSPHERE và tránh kết hợp với các thuốc chủ vận beta₂ tác dụng kéo dài khác

Tương tự như các loại thuốc hít có chứa thành phần beta₂-adrenergic khác, không nên sử dụng BREZTRI AEROSPHERE thường xuyên hơn tần suất được khuyến cáo, không nên dùng liều cao hơn khuyến cáo, hoặc kết hợp với các thuốc khác có chứa LABA, do có thể gây quá liều. Đã có báo cáo về các tác dụng không mong muốn trên tim mạch có ý nghĩa trên lâm sàng và tử vong liên quan đến việc sử dụng quá nhiều thuốc cường giao cảm dạng hít. Bệnh nhân đang sử dụng BREZTRI AEROSPHERE không nên sử dụng một loại thuốc khác có chứa LABA (ví dụ: salmeterol, formoterol fumarate, arformoterol tartrate, indacaterol) vì bất kỳ lý do gì (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Nhiễm nấm Candida hầu họng

BREZTRI AEROSPHERE có chứa budesonid, một ICS, nhiễm *Candida albicans* tại chỗ ở khoang miệng và hầu họng đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc hít qua đường miệng có chứa budesonid. Khi nhiễm nấm, bệnh nhân nên được điều trị bằng thuốc kháng nấm tại chỗ hoặc toàn thân (cụ thể là đường uống) trong khi vẫn tiếp tục sử dụng BREZTRI AEROSPHERE. Trong một số trường hợp, cần tạm ngừng sử dụng BREZTRI AEROSPHERE. Tuy nhiên, bệnh nhân sử dụng bằng nước nhưng không nuốt sau khi dùng BREZTRI AEROSPHERE đã giúp giảm nguy cơ nhiễm nấm *Candida* hầu họng.

Viêm phổi

Đã có báo cáo về nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, trong đó có viêm phổi, sau khi sử dụng corticosteroid dạng hít. Các bác sĩ nên cảnh giác với sự phát triển viêm phổi có thể xảy ra ở bệnh nhân COPD do các đặc điểm lâm sàng của viêm phổi và các cơn kịch phát thường trùng lặp với nhau.

Trong một thử nghiệm kéo dài 52 tuần trên các bệnh nhân mắc COPD (n = 8629), tỷ lệ mắc mới viêm phổi được xác định là 4,2% ở nhóm BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/9,6 mg/9,6 mg (n = 2144), 3,5% đối với budesonid, glycopyrralat và formoterol fumarat (BGF MDI 160 mg/18 mg/9,6 mg) (n = 2124), 2,3% đối với OFF MDI 18 mg/9,6 mg (n = 2125) và 4,5% đối với BFF MDI 320 mg/9,6 mg (n = 2136).

Các trường hợp tử vong do viêm phổi xảy ra ở 2 bệnh nhân dùng BGF MDI 160 mg/18 mg/9,6 mg, 3 bệnh nhân dùng OFF MDI 18 mg/9,6 mg và không có trường hợp nào với bệnh nhân dùng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9,6 mg.

17

17

Trong một thử nghiệm kéo dài 24 tuần trên các bệnh nhân mắc COPD (n = 1896), tỷ lệ mắc mới viêm phổi được xác định là 1,9% đối với BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9,6 mg (n = 639), 1,6% đối với glycopyrralat và formoterol fumarat (OFF MDI 18 mg/9,6 mg) (n = 625) và 1,9% đối với budesonid và formoterol fumarat (BFF MDI 320 mg/9,6 mg) (n = 632). Không có trường hợp tử vong do viêm phổi trong nghiên cứu.

Ưc chế miễn dịch và nguy cơ nhiễm khuẩn

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch có thể dễ bị nhiễm khuẩn hơn những người khỏe mạnh. Vì dụ, thủy đậu và bệnh sởi có thể có diễn tiến nghiêm trọng hơn hoặc thậm chí gây tử vong ở trẻ em hoặc người lớn mắc các khi sử dụng corticosteroid. Ở những trẻ em hoặc người lớn chưa từng mắc các bệnh này hoặc chưa được tiêm phòng đầy đủ, cần đặc biệt lưu ý để tránh phơi nhiễm. Chưa xác định được ảnh hưởng của liều lượng, đường dùng và thời gian dùng thuốc đến nguy cơ khởi phát một đợt nhiễm trùng lan tỏa. Bệnh lý nền và/hoặc việc sử dụng corticosteroid trước đó có ảnh hưởng như thế nào đến nguy cơ cũng chưa được làm sáng tỏ. Nếu bệnh nhân bị phơi nhiễm thủy đậu, có thể chỉ định điều trị dự phòng bằng immunoglobulin varicella zoster (VZIG). Nếu bị phơi nhiễm sởi, có thể chỉ định điều trị dự phòng bằng immunoglobulin (IG) tiêm bắp (xem từ hướng dẫn sử dụng tương ứng để biết đầy đủ thông tin về đơn của VZIG và IG). Nếu xuất hiện thủy đậu, có thể cần nhắc điều trị bằng thuốc kháng vi rút.

ICS cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh lao phổi thể tiến triển hoặc tiềm ẩn, nhiễm nấm vi khuẩn, vi rút hoặc ký sinh trùng toàn thân không được điều trị, hoặc nhiễm herpes simplex ở mắt.

Chuyển đổi thuốc cho bệnh nhân đang dùng corticoid tác dụng toàn thân

Ưc chế trục HPA/Suy thượng thận

Cần đặc biệt chú ý đến những bệnh nhân chuyển từ corticosteroid tác dụng toàn thân sang ICS do các trường hợp tử vong do suy thượng thận đã xảy ra ở bệnh nhân trong và sau khi chuyển từ corticosteroid toàn thân sang ICS có tác dụng toàn thân ít hơn. Sau khi ngừng sử dụng corticosteroid toàn thân, cần một vài tháng để trục hạ chức năng vững được độ-thuận yên-thượng thận (HPA).

Những bệnh nhân trước đó được điều trị duy trì bằng prednisolone từ 20 mg trở lên hàng ngày (hoặc hàm lượng tương đương) có nguy cơ cao nhất, đặc biệt khi bệnh nhân đã ngừng corticosteroid tác dụng toàn thân gần như hoàn toàn. Trong thời gian trục HPA bị ức chế, bệnh nhân có thể xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của suy thượng thận khi bị chấn thương, phẫu thuật hoặc nhiễm khuẩn (đặc biệt là viêm da dây ruột) hoặc các tình trạng khác liên quan đến mất điện giải nghiêm trọng. Mặc dù BREZTRI AEROSPHERE có thể giúp kiểm

soát các triệu chứng COPD nhưng ở liều khuyến cáo thuốc tạo ra lượng glucocorticoid toàn thân ít hơn so với lượng sinh lý bình thường và không cung cấp lượng mineralocorticoid có hoạt tính cần thiết để ứng phó với những trường hợp cấp tính trên.

Trong trường hợp stress hoặc cơn kịch phát COPD nặng, cần hướng dẫn bệnh nhân đã ngừng sử dụng corticosteroid tác dụng toàn thân dùng lại corticosteroid đường uống (với liều lớn) ngay lập tức và liên hệ với bác sĩ để được hướng dẫn thêm. Những bệnh nhân này cũng nên được hướng dẫn mang theo một thẻ cảnh báo về việc họ cần bổ sung corticosteroid toàn thân trong thời gian stress hoặc các cơn kịch phát COPD nặng.

Bệnh nhân cần dùng corticosteroid đường uống nên giảm dần việc sử dụng corticosteroid toàn thân, sau khi chuyển sang BREZTRI AEROSPHERE. Giảm dần prednisolone bằng cách giảm liều hàng ngày của prednisolone xuống 2,5 mg trong 1 tuần trong khi vẫn dùng liều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE. Chức năng phổi (thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên [FEV₁]) hoặc lưu lượng đỉnh thở ra buổi sáng (PEF) việc sử dụng thuốc chủ vận beta₂ và các triệu chứng COPD nên được theo dõi cẩn thận trong thời gian ngừng sử dụng corticosteroid đường uống. Ngoài ra, bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của suy thượng thận như mệt mỏi, vô cảm, suy nhược, buồn nôn và nôn, hạ huyết áp.

Tại giai đoạn trước và ứng trước đã đã được kiểm soát bởi corticosteroid toàn thân

Bệnh nhân chuyển từ corticosteroid toàn thân sang BREZTRI AEROSPHERE có thể tái phát tình trạng dị ứng trước đó đã được kiểm soát bởi corticosteroid toàn thân (ví dụ: viêm mô viêm kết mạc, eczema, viêm khớp, tình trạng tăng bạch cầu ái toan).

Hội chứng ngưng corticosteroid

Một số bệnh nhân có thể xuất hiện các triệu chứng ngưng corticosteroid toàn thân trong thời gian ngừng sử dụng corticosteroid đường uống (như đau cơ và/hoặc khớp, mệt mỏi, trầm cảm), mặc dù chức năng hô hấp của bệnh nhân đã được duy trì hoặc thậm chí cải thiện.

Hội chứng ngưng và ức chế thượng thận

Budesonid dạng hít được hấp thu vào tuần hoàn chung và có thể gây tác dụng toàn thân. Tác dụng của budesonid trên trục HPA chưa được quan sát thấy khi dùng với liều điều trị của budesonid trong BREZTRI AEROSPHERE. Tuy nhiên, vượt quá liều khuyến cáo hoặc phối hợp với chất ức chế Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) mạnh có thể dẫn đến rối loạn chức năng trục HPA (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Do ICS được hấp thu đáng kể vào tuần hoàn chung nên bệnh nhân điều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE cần được theo dõi chặt chẽ các yếu tố bằng chứng nào về tác dụng toàn thân.

18

18

của corticosteroid. Cần đặc biệt thận trọng theo dõi các dấu hiệu cho thấy tuyến thượng thận không đáp ứng đầy đủ ở bệnh nhân sau phẫu thuật hoặc trong giai đoạn stress.

Các tác dụng toàn thân của corticosteroid, như cường độ thượng thận và ức chế tuyến thượng thận (bao gồm cả cơn suy thượng thận đột ngột) có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân nhạy cảm với các tác dụng này. Nếu những tác dụng trên xảy ra, cần có biện pháp xử trí phù hợp trong trường hợp cần thiết.

Tương tác thuốc với thuốc ức chế Cytochrom P450 3A4 mạnh

Thận trọng khi phối hợp BREZTRI AEROSPHERE liều dài với ketoconazol và các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác (như itraconazol, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodone, nefazavir, saquinavir, telithromycin) do có thể xảy ra tác dụng bất lợi liên quan đến sự tăng nồng độ budesonid toàn thân (xem mục Tương tác: tương tự của thuốc và mức đặc tính được đồng học).

Cơ thất phế quản nghịch thường

Công như các triệu chứng hít khác khác, BREZTRI AEROSPHERE có thể gây co thắt phế quản nghịch thường, có thể đe dọa tính mạng. Nếu xảy ra tình trạng này sau khi dùng BREZTRI AEROSPHERE, bệnh nhân cần được triệu chứng giãn phế quản thay thế ngay, đang hít ngừng ngay BREZTRI AEROSPHERE và sử dụng thuốc khác thay thế.

Phản ứng qua mẫn bao gồm sốc phản vệ

Đã có báo cáo phản ứng quá mẫn cấp tính xảy ra sau khi dùng budesonid, glycopyrrilat hoặc formoterol fumarat - các thành phần của BREZTRI AEROSPHERE. Nếu xảy ra các dấu hiệu của phản ứng dị ứng, đặc biệt chủ yếu bao gồm khó thở hoặc khó nuốt, sưng lưỡi, môi và mắt, mày đay hoặc phát ban, nên ngừng ngay BREZTRI AEROSPHERE và cần nhắc thuốc thay thế (xem mục Chống chỉ định).

Tác dụng trên tim mạch

Công như các thuốc chủ vận beta2 khác, formoterol fumarat có thể gây ra các ảnh hưởng trên tim mạch có ý nghĩa trên lâm sàng ở một số bệnh nhân bao gồm tăng nhịp tim, huyết áp tâm thu hoặc tâm trương, loạn nhịp tim, nhịp nhanh trên thất và ngoại tâm thu (xem mục Đặc tính dược lực học).

Nếu xuất hiện những tác dụng ngoại ý trên, có thể ngưng dùng BREZTRI AEROSPHERE. Ngoài ra, các thuốc chủ vận beta2 cũng đã được báo cáo gây ra những thay đổi trên điện tâm đồ như tạo ra sóng T dẹt, kéo dài khoảng QTc và đoạn ST chênh xuống, do chưa biết rõ ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này. Do đó, cần thận trọng khi dùng BREZTRI

AEROSPHERE cho bệnh nhân có các rối loạn tim mạch, đặc biệt là suy mạch vành, rối loạn nhịp tim và tăng huyết áp.

Giảm mật độ xương

Giảm mật độ xương (BMD) đã được ghi nhận khi sử dụng dài hạn các thuốc có chứa ICS. Ý nghĩa lâm sàng của những thay đổi nhỏ trong BMD liên quan đến hậu quả lâu dài như gãy xương hiện chưa được biết rõ. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ chính làm giảm hàm lượng khoáng chất trong xương, như bất động lâu ngày, tiền sử gãy xương, tiền sử loãng xương, phụ nữ sau mãn kinh, hút thuốc lá, tuổi cao, chế độ dinh dưỡng kém hoặc sử dụng dài hạn các loại thuốc có thể làm giảm khối lượng xương (ví dụ: thuốc chống co giật, corticosteroid đường uống) cần được theo dõi và điều trị phù hợp. Do bệnh nhân COPD thường có nhiều yếu tố nguy cơ làm giảm BMD nên đánh giá BMD trước khi bắt đầu sử dụng BREZTRI AEROSPHERE và định kỳ sau đó. Nếu BMD giảm đáng kể và BREZTRI AEROSPHERE vẫn là thuốc quan trọng để điều trị COPD của bệnh nhân đó thì cần cân nhắc kỹ việc sử dụng thuốc điều trị hoặc ngăn ngừa loãng xương.

Trong một thử nghiệm kéo dài 24 tuần và thời gian theo dõi độ an toàn kéo dài thêm 28 tuần ảnh hưởng của BREZTRI AEROSPHERE 320/18/9.6 mg và GFF MDI 18/9.6 mg lên chỉ số BMD đã được đánh giá trên một nhóm nhỏ bệnh nhân COPD. Việc đánh giá BMD được thực hiện tại thời điểm ban đầu và sau 52 tuần bằng cách sử dụng phương pháp đo hấp thụ tia X năng lượng kép (DEXA). Phân tích thay đổi trung bình của BMD so với ban đầu là -0.1% đối với BREZTRI AEROSPHERE 320/18/9.6 mg và 0.4% đối với GFF MDI 18/9.6 mg (xem mục Các nghiên cứu lâm sàng).

Tăng nhãn áp và đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp góc khep điển tiến nặng

Đã có báo cáo về bệnh tăng nhãn áp, gia tăng áp lực bên trong mắt và đục thủy tinh thể trên bệnh nhân COPD sau khi sử dụng dài hạn ICS hoặc khi sử dụng các thuốc kháng cholinergic dạng hít. Thận trọng khi sử dụng BREZTRI AEROSPHERE ở những bệnh nhân bị bệnh glaucoma góc đóng. Bác sĩ kê đơn và bệnh nhân cần cảnh giác về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh glaucoma góc đóng cấp tính (ví dụ: đau hoặc khó chịu ở mắt, nhìn mờ, quầng sáng, đau hình ảnh nhiều màu liên quan đến mắt do suy huyết kết mạc và giác mạc). Hướng dẫn bệnh nhân trao đổi với bác sĩ ngay lập tức nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào như trên. Nếu bệnh nhân có các triệu chứng ở mắt hoặc sử dụng BREZTRI AEROSPHERE lâu dài, nên cân nhắc xin tư vấn của bác sĩ nhãn khoa.

Một thử nghiệm kéo dài 52 tuần đánh giá BREZTRI AEROSPHERE 320/18/9.6 mg, GFF MDI 18/9.6 mg và BFF MDI 320/9.6 mg trên những bệnh nhân COPD cho thấy tỷ lệ đục thủy tinh thể dao động từ 0.7% đến 1.0% ở các nhóm.

19

19

Tình trạng bị tiêu diệt tiến nặng

Tương tự như tất cả các thuốc kháng cholinergic, cần thận trọng khi sử dụng BREZTRI AEROSPHERE trên những bệnh nhân bị tiểu tiểu. Bác sĩ và bệnh nhân nên cảnh giác về các dấu hiệu và triệu chứng của phì đại tuyến tiền liệt hoặc tắc nghẽn cổ bàng quang (ví dụ: khó tiểu, tiểu buốt), đặc biệt ở những bệnh nhân đã bị phì đại tuyến tiền liệt hoặc tắc nghẽn cổ bàng quang. Hướng dẫn bệnh nhân tham khảo ý kiến bác sĩ ngay khi có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng như vậy.

Các bệnh mắt khác

Tương tự như tất cả các thuốc chứa amin cường độ cao, cần thận trọng khi sử dụng BREZTRI AEROSPHERE ở những bệnh nhân bị các rối loạn co giật hoặc nhồi máu cục bộ và những người có phản ứng bất thường với các amin cường độ cao. Khi thêm tim mạch, alcohol, một thuốc chủ vận thụ thể beta2 khác trong nhóm, đã làm bệnh tiểu đường trầm trọng hơn và tăng biến chứng nhiễm ceton.

Hạ kali máu và tăng đường huyết

Thuốc chủ vận beta-adrenergic có thể gây hạ kali máu đáng kể trên một số bệnh nhân, có thể thông qua shuttling bào gây ra các tác dụng bất lợi trên tim mạch. Hạ kali huyết thường thoáng qua, không cần bổ sung. Các thuốc chủ vận beta2 có thể làm tăng đường huyết thoáng qua ở một số bệnh nhân.

Đôi tượng bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

BREZTRI AEROSPHERE không được chỉ định cho trẻ em. Tính an toàn và hiệu quả của BREZTRI AEROSPHERE trên bệnh nhân nhỏ chưa được chứng minh.

Người già tuổi

Dựa trên các dữ liệu hiện có, không cần chỉnh liều BREZTRI AEROSPHERE trên bệnh nhân cao tuổi, tuy nhiên không thể loại trừ một số bệnh nhân cao tuổi nhạy cảm với thuốc.

Trong thử nghiệm 1 và 2, lần lượt 1100 và 343 đối tượng từ 65 tuổi trở lên được sử dụng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg hai lần mỗi ngày. Trong cả hai thử nghiệm, chưa ghi nhận sự khác biệt tổng thể về tính an toàn hoặc hiệu quả giữa đối tượng này và đối tượng trẻ tuổi hơn.

Bệnh nhân suy gan

Chưa có nghiên cứu chính thức về được đồng học BREZTRI AEROSPHERE trên bệnh nhân

suy gan. Tuy nhiên, do budesonid và formoterol fumarat chủ yếu được thải trừ qua chuyển hóa ở gan, chức năng gan suy giảm có thể dẫn đến tích lũy budesonid và formoterol fumarat trong huyết tương. Do vậy, bệnh nhân bị bệnh lý gan nặng cần được theo dõi chặt chẽ.

Bệnh nhân suy thận

Chưa có nghiên cứu chính thức về được đồng học BREZTRI AEROSPHERE trên bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút/1.73 m²) hoặc bệnh nhân giai đoạn cuối cần lọc máu, chỉ nên sử dụng BREZTRI AEROSPHERE nếu lợi ích vượt trội nguy cơ (xem mục Đặc tính dược động học).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tổng quan về nguy cơ

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt trên đối tượng phụ nữ có thai sử dụng BREZTRI AEROSPHERE hoặc với hai trong số các thành phần riêng lẻ của thuốc: glycopyrrilat hoặc formoterol fumarat, để cung cấp thông tin về nguy cơ có liên quan đến thuốc, tuy nhiên, hiện đã có nghiên cứu về thành phần khác là budesonid.

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật, budesonid dùng đơn độc theo đường uống đã có thể gây ra các bất thường về cấu trúc thai, gây chết phôi thai và làm giảm cân nặng thai nhi ở chuột và thỏ ở mức liều tương ứng bằng 0.3 và 0.75 lần liều nit hàng ngày đã được chuyển cáo ở người (MRHD). Tuy nhiên, không ghi nhận được những tác dụng này ở chuột dùng liều hít gấp đến 4 lần MRHD. Các nghiên cứu về phụ nữ có thai sử dụng budesonid dạng hít đơn độc trong thai kỳ chưa cho thấy sự gia tăng nguy cơ bất thường. Kinh nghiệm với corticosteroid đường uống cho thấy động vật giảm nhấm đẻ bị tác dụng gây quái thai khi phơi nhiễm với corticosteroid hơn so với người.

Formoterol fumarat dùng đơn độc bằng đường uống ở chuột và thỏ gây ra các bất thường về cấu trúc thai ở mức liều tương ứng gấp 1500 và 81.000 lần MRHD. Formoterol fumarat cũng có tác dụng gây chết phôi thai, làm tăng tỷ lệ mất con khi sinh và trong thời kỳ cho con bú, và giảm trọng lượng con ở chuột với liều gấp 110 lần MRHD. Không tác dụng ngoại ý tương tự xảy ra với liều gấp nhiều lần MRHD khi dùng formoterol fumarat bằng đường uống đã đạt nồng độ toàn thân cao. Không có bất thường về cấu trúc thai, gây chết phôi thai hoặc phát triển ở những con chuột nhận liều hít lên đến 350 lần MRHD.

Glycopyrrilat dùng đơn độc theo đường uống đã ở chuột và thỏ không gây ra bất thường về cấu trúc thai hoặc ảnh hưởng đến sự sống của bào thai ở mức liều tương ứng gấp khoảng

20

20

2700 và 5400 lần MRHDID. Glycyrrhizin không ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất, chức năng và hành vi của chuột con ở mức liều gấp đến 2700 lần MRHDID.

Chưa ước tính được nguy cơ bản đầu của các di tật bẩm sinh nặng và xảy thai đối với phụ nữ mang thai được chỉ định dùng thuốc. Tại Hoa Kỳ, ước tính nguy cơ bản đầu xảy ra các di tật bẩm sinh nặng và xảy thai trong các thai kỳ đã được ghi nhận làm tăng tương ứng là 2-4% và 15-20%.

Dữ liệu về mặt lâm sàng

Chuyển dạ hoặc sinh con: Chưa có nghiên cứu được kiểm soát tốt trên người nhằm đánh giá tác động của BREZTRI AEROSPHERE đối với chuyển dạ sinh non hoặc khởi phát chuyển dạ. Do khả năng ức chế co thắt tử cung của các thuốc chủ vận beta, chỉ sử dụng BREZTRI AEROSPHERE trong khi chuyển dạ ở những bệnh nhân khi lợi ích rõ ràng nhiều hơn nguy cơ.

Dữ liệu

Dữ liệu trên người

Các nghiên cứu trên phụ nữ có thai không cho thấy budesonid đang hít làm tăng nguy cơ gây ra những bất thường khi dùng thuốc trong thai kỳ. Kết quả từ một nghiên cứu đoàn hệ trên phụ nữ có thai mắc bệnh hen suyễn cho thấy rằng 99% các trường hợp mang thai trong giai đoạn 1995-1997 từ ba hệ thống số dữ liệu của Thụy Điển (hệ thống quốc gia về sinh đẻ, hệ thống quốc gia về tử vong và hệ thống quốc gia về bệnh tật) cho thấy không có sự gia tăng nguy cơ di tật bẩm sinh khi sử dụng budesonid đang hít trong thời kỳ đầu mang thai. Một nghiên cứu khác về di tật bẩm sinh được tiến hành vào năm 2014 ở trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng budesonid đang hít để điều trị hen phế quản trong thời kỳ đầu mang thai (trường hợp khoảng 10-12 tuần sau kỳ kinh nguyệt cuối) - thời kỳ mà hầu hết các di tật có quan liên xảy ra. Theo đó, tỷ lệ di tật bẩm sinh trong nghiên cứu được ghi nhận tương đương so với tỷ lệ di tật bẩm sinh của quần thể chung (tương ứng là 3,8% so với 3,5%). Ngoài ra, sau khi sử dụng budesonid đang hít, số trẻ sinh ra có khe hở vòm miệng-mặt tương đương với số trẻ có di tật này từ quần thể chung thể sinh trường (tương ứng là 4 trẻ so với 3,3%).

Những dữ liệu này đã được sử dụng trong một nghiên cứu thử nghiệm tổng thể sơ sinh có mẹ dùng budesonid đang hít lên 2534. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ xảy ra di tật bẩm sinh tổng thể trẻ có mẹ sử dụng budesonid đang hít trong thời kỳ đầu mang thai không khác biệt so với tỷ lệ này ở tất cả trẻ sơ sinh cùng thời kỳ (3,6%).

Dữ liệu trên động vật

Budesonid

Trong một nghiên cứu về khả năng thụ thai và sinh sản, chuột đực được tiêm dưới da trong 9 tuần và chuột cái trong 2 tuần trước khi kết đôi và trong suốt thời kỳ giao phối. Chuột cái được tiêm bổ sung cho đến khi cai sữa cho chuột con. Budesonid làm giảm khả năng sống của thai trước khi sinh và khả năng sống được của con tại thời điểm sinh và trong thời kỳ bú mẹ, cũng với sự giảm cân nặng tăng thêm ở chuột mẹ với liều bằng 0,3 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ từ 20 mg/kg ngày trở lên). Chưa ghi nhận tác dụng như trên ở liều 0,08 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 5 mg/kg ngày).

Một nghiên cứu về sự phát triển phổi thai của thai mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 15, budesonid gây mất thai, giảm trọng lượng thai và bất thường về xương với liều 0,75 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 25 mg/kg ngày). Trong một nghiên cứu về sự phát triển phổi thai của chuột mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 15, budesonid gây ra các tác dụng bất lợi tương tự đối với thai nhi với liều gấp khoảng 8 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 500 mg/kg ngày). Trong một nghiên cứu khác về sự phát triển phổi thai của chuột mang thai, không ghi nhận sự bất thường về cấu trúc thai hoặc gây chết phôi thai ở liều gấp 4 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều dùng theo đường hít 15 lần ở chuột mẹ là 250 mg/kg ngày).

Trong một nghiên cứu về sự phát triển trong và sau thai kỳ, khi chuột sử dụng budesonid từ ngày mang thai thứ 15 đến ngày thứ 21 sau sinh, cho thấy budesonid không ảnh hưởng đến quá trình sinh nở, nhưng có ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và phát triển của con. Tỷ lệ sống của con giảm và giảm trọng lượng cơ thể trung bình của con sống ghi nhận và trong thời kỳ bú mẹ ở liều từ 0,3 lần MRHDID trở lên (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ từ 20 mg/kg ngày trở lên). Những phát hiện này được ghi nhận khi gây độc tính ở chuột mẹ.

Formoterol Formate

Trong một nghiên cứu về khả năng thụ thai và sinh sản, chuột đực được cho dùng thuốc theo đường uống trong ít nhất 9 tuần và chuột cái trong 2 tuần trước khi kết đôi và trong suốt thời kỳ giao phối. Chuột cái được dùng thêm thuốc từ ngày mang thai thứ 19 hoặc cho đến khi cai sữa. Con đực được dùng thuốc từ 25 tuần. Thoạt vì nhận được ghi nhận ở bào thai chuột khi dùng liều uống gấp 1500 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều uống ở chuột mẹ từ 3000 mg/kg ngày trở lên). Tất cả năm nghiên cứu ghi nhận ở bào thai chuột khi dùng liều gấp 8000 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều uống ở chuột mẹ là 15000 mg/kg ngày). Thai kỳ bị kéo dài khi dùng liều gấp 8000 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều uống ở chuột mẹ là 15000 mg/kg ngày). Chất bào thai và chuột con xảy ra với liều gấp từ 1500 lần MRHDID trở lên (tính theo mg/m² với liều uống từ 3000 mg/kg ngày trở lên) trong thời kỳ mang thai.



Trong một nghiên cứu về sự phát triển phổi thai ở chuột mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 15, không ghi nhận sự bất thường về cấu trúc thai, gây chết phôi thai hoặc ảnh hưởng đến sự phát triển ở liều lên đến 350 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều dùng theo đường hít ở chuột mẹ lên đến 690 mg/kg ngày).

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phổi thai ở chuột mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 15, u nang dưới bao của gan ở bào thai được ghi nhận khi dùng liều gấp 61000 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều uống ở chuột mẹ là 50000 mg/kg ngày). Không ghi nhận trường hợp quái thai nào với liều gấp 3500 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều uống ở chuột mẹ lên đến 3500 mg/kg ngày).

Trong một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh, chuột cái mang thai được uống formoterol với liều 0, 210, 840 và 3400 mg/kg ngày kể từ ngày mang thai thứ 6 (hoàn thành quá trình làm tổ của phôi thai) cho đến thời kỳ cho con bú. Tỷ lệ sống sót của chuột con giảm từ khi sinh đến ngày 28 sau sinh khi dùng liều gấp từ 110 lần MRHDID trở lên (tính theo mg/m² với liều uống ở chuột mẹ là từ 210 mg/kg ngày trở lên), mặc dù chưa có bằng chứng về mối quan hệ giữa liều lượng và đáp ứng. Không ghi nhận được các tác dụng của thuốc liên quan đến phát triển thể chất, chức năng và hành vi ở chuột con.

Glycyrrhizin

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phổi thai ở chuột mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 17, glycyrrhizin không gây ra các bất thường về cấu trúc thai hoặc ảnh hưởng đến khả năng sống sót của thai nhi, tuy nhiên trọng lượng cơ thể của thai nhi giảm nhẹ khi xuất hiện độc tính ở mẹ với liều thử nghiệm cao nhất gấp 2700 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 10000 mg/kg ngày). Trong tương tự, thai nhi không bị ảnh hưởng khi dùng liều lên đến 270 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ lên đến 1000 mg/kg ngày). Độc tính xảy ra ở chuột mẹ được ghi nhận với liều gấp từ 270 lần MRHDID trở lên (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ từ 1000 mg/kg ngày trở lên).

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phổi thai ở chuột mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 18, glycyrrhizin không gây ra các bất thường về cấu trúc thai hoặc ảnh hưởng đến sự sống sót của thai nhi, tuy nhiên trọng lượng cơ thể của thai nhi giảm nhẹ khi xuất hiện độc tính ở mẹ với liều thử nghiệm cao nhất gấp 5400 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 10000 mg/kg ngày). Trong tương tự, thai nhi không bị ảnh hưởng với liều lên đến 540 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ lên đến 1000 mg/kg ngày). Độc tính xảy ra ở chuột mẹ.

được ghi nhận với liều gấp từ 540 lần MRHDID trở lên (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là từ 1000 mg/kg ngày trở lên).

Trong một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh, chuột cái mang thai được sử dụng glycyrrhizin với liều 100, 1000 và 10000 mg/kg ngày từ ngày mang thai thứ 6 cho đến thời kỳ cho con bú. Sự tăng trọng lượng cơ thể chuột con từ khi sinh cho đến thời kỳ bú mẹ bị giảm nhẹ khi dùng liều gấp 2700 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 10000 mg/kg ngày), tuy nhiên, sự tăng trọng lượng của chuột con không bị ảnh hưởng sau khi cai sữa. Không ghi nhận được các ảnh hưởng liên quan đến độc tính trên thận sự phát triển thể chất, chức năng và hành vi ở chuột con với liều lên đến 2700 lần MRHDID (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ lên đến 10000 mg/kg ngày). Độc tính xảy ra ở chuột mẹ được ghi nhận từ ngày thai thứ 6 đến ngày thứ 15 với liều gấp từ 270 lần MRHDID trở lên (tính theo mg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ từ 1000 mg/kg ngày trở lên).

Thời kỳ cho con bú

Tổng quan nguy cơ

Hiện chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của BREZTRI AEROSPHERE, budesonid, glycyrrhizin, hoặc formoterol fumarate lên trẻ bú mẹ hoặc sự bài tiết sữa. Tương tự như ICS khác, budesonid được bài tiết qua sữa mẹ. Hiện chưa có dữ liệu về sự có mặt của glycyrrhizin hoặc formoterol fumarate trong sữa mẹ. Formoterol fumarate và glycyrrhizin được phát hiện trong huyết tương của chuột con bú sữa của mẹ có dùng thuốc. Lợi ích và phát triển và sức khỏe của việc bú mẹ cần được cân nhắc với nhu cầu điều trị của người mẹ bằng BREZTRI AEROSPHERE và các tác dụng không mong muốn tiềm tàng đối với trẻ bú mẹ liên quan đến BREZTRI AEROSPHERE hoặc liên quan đến bên lý nên của người mẹ.

Dữ liệu

Dữ liệu trên người

Dữ liệu trên người sử dụng budesonid qua ống hít bắt buộc phải tổng liều uống hàng ngày của budesonid được phát hiện trong sữa mẹ cho trẻ sơ sinh bú tập xấp xỉ 0,24% đến 1% liều mà người mẹ hít vào. Đối với BREZTRI AEROSPHERE, tỷ lệ phân tích liều budesonid có trong sữa mẹ cho trẻ sơ sinh bú sữa với tổng liều người mẹ sử dụng, công bằng.

Hiện chưa có dữ liệu trên người của formoterol hoặc glycyrrhizin.

Dữ liệu trên động vật

Trong nghiên cứu về khả năng thụ thai và sinh sản, chuột đực formoterol trong huyết tương được cho ở chuột con vào ngày thứ 15 sau sinh. Ước tính nồng độ tối đa của thuốc



trong huyết tương mà thuốc còn nhân được từ thuốc mẹ khi thuốc mẹ được dùng liều cao nhất 15 mg/kg sau đó cho con bú là 4.4% (0.24 mmol/l cho một liều thuốc con so với 5.5 mmol/l cho thuốc mẹ).

Trong nghiên cứu về độc tính lên khả năng sinh sản và phát triển ở chuột, nồng độ glycopyrrilat trong huyết tương được đo ở chuột con vào ngày thứ 4 sau sinh. Nồng độ đã đo ở chuột con là 6% so với liều ở chuột mẹ là 10 mg/kg ngày (nồng độ của thuốc trong huyết tương chuột con là 96 ng/ml, vào 1 giờ sau khi dùng thuốc tương ứng với nồng độ của thuốc trong huyết tương chuột mẹ là 1610 ng/ml, vào 0.5 giờ sau khi dùng thuốc).

ANH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LAI KE, VĂN HÀNH MÁY MÓC

BREZTRI AEROSPHERE không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lai và văn hành máy móc. Tuy nhiên, chúng mất là một tác dụng phụ không phổ biến cần được lưu ý khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Chưa có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc thực hiện trên BREZTRI AEROSPHERE.

Thuốc ức chế Cytochrom P450 3A4

Còn đường chuyển hóa chính của các corticosteroid, bao gồm cả budesonid - một thành phần của BREZTRI AEROSPHERE là thông qua Cytochrom P450 isoenzym 3A4 (CYP3A4). Sau khi sử dụng ketconazol đường uống một thuốc ức chế CYP3A4 mạnh nồng độ budesonid trung bình trong huyết tương sau khi dùng theo đường uống tăng lên. Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 có thể gây ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ budesonid trong cơ thể. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời BREZTRI AEROSPHERE với ketconazol và các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác (ví dụ: itraconazole, atazanavir, clarithromycin, miconazole, itraconazole, nefazodone, nefenavir, saquinavir, telithromycin) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Thuốc kích thích hệ adrenergic

Thận trọng khi bổ sung các thuốc kích thích hệ adrenergic theo bất kỳ đường dùng nào để tác dụng cường giao cảm của formoterol, một thành phần của BREZTRI AEROSPHERE có thể tăng lên (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Dẫn xuất xanthin, steroid hoặc thuốc lợi tiểu

Sử dụng đồng thời với các dẫn xuất xanthin, steroid hoặc thuốc lợi tiểu có thể làm tăng tác dụng hạ kali máu của các thuốc chủ vận beta₂-adrenergic như formoterol, một thành phần của BREZTRI AEROSPHERE.

Thuốc lợi tiểu không giữ kali

Tác dụng hạ kali máu và/hoặc thay đổi điện tâm đồ do dùng thuốc lợi tiểu không giữ kali (như thuốc lợi tiểu quai hoặc lợi tiểu nhóm thiazid) có thể trở nên trầm trọng khi dùng đồng thời thuốc chủ vận beta₂, đặc biệt khi sử dụng thuốc chủ vận beta₂ vượt quá liều khuyến cáo.

Thuốc ức chế monoamine oxidase, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc kéo dài QTc

Tương tự các thuốc chủ vận beta₂ khác, nên đặc biệt thận trọng khi dùng BREZTRI AEROSPHERE cho bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc ức chế monoamine oxidase hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các thuốc kéo dài khoảng QTc do tác dụng của thuốc chủ vận adrenergic trên hệ tim mạch có thể bị tăng lên bởi các thuốc này. Thuốc gây kéo dài khoảng QTc có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất.

Thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic

Thuốc kháng thụ thể beta-adrenergic (thuốc chẹn beta) và BREZTRI AEROSPHERE có thể cản trở tác dụng của nhau khi sử dụng đồng thời. Thuốc chẹn beta không chỉ ngăn chặn tác dụng điều trị của thuốc chủ vận beta₂ mà còn có thể gây co thắt phế quản nghiêm trọng ở bệnh nhân COPD. Do đó, bệnh nhân COPD thông thường không nên sử dụng thuốc chẹn beta. Tuy nhiên, trong một số trường hợp nhất định như sau phẫu thuật nhỏ mắt có tim, chưa có lựa chọn thay thế nào khác thay cho thuốc chẹn beta ở bệnh nhân COPD. Trong tình huống này, có thể cân nhắc lựa chọn các thuốc chẹn beta tác dụng chọn lọc trên tim và cần được sử dụng thận trọng.

Thuốc kháng cholinergic

Có khả năng xảy ra tương tác hiệp đồng khi sử dụng đồng thời các thuốc kháng cholinergic. Do đó, tránh dùng đồng thời BREZTRI AEROSPHERE với các thuốc khác cũng chứa thành phần có tác dụng kháng cholinergic. Do có thể dẫn đến gia tăng tác dụng ngoại ý (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tầm tác dụng phụ và tính an toàn

Đã tiến hành an toàn liên quan đến các tác dụng của nhóm corticosteroid, tác dụng kháng cholinergic và kích thích beta-adrenergic liên quan đến các thành phần riêng lẻ trong phối hợp. Các tác dụng ngoại ý được báo cáo phổ biến nhất ở bệnh nhân dùng thuốc này là viêm phổi (4.6%), đau đầu (2.7%) và nhiễm trùng đường tiết niệu (2.7%).

Bảng danh sách các tác dụng ngoại ý

Danh sách các tác dụng ngoại ý trong bảng dưới có trên đó liều và sản phẩm từ các thử nghiệm lâm sàng và từ các nghiên cứu trên các thành phần riêng lẻ.

23

23

Tần suất của các tác dụng được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp (>1/10); thường gặp (>1/100 đến <1/10); ít gặp (>1/1000 đến <1/100); hiếm gặp (>1/10000 đến <1/1000); rất hiếm gặp (>1/10000) và chưa biết (chưa ước lượng được dựa vào dữ liệu có sẵn).

Bảng 1: Các tác dụng ngoại ý theo tần suất và hệ cơ quan (SOC)

Hệ cơ quan	Tác dụng ngoại ý	Tần suất
Nhiễm khuẩn hệ tiêu hóa	Nhiễm nấm Candida vùng miệng	Thường gặp
Nhiễm hệ miễn dịch	Viêm phổi	Ít gặp
Nhiễm hệ nội tiết	Phụ nữ: Các dấu hiệu hoặc triệu chứng của tác dụng glucocorticoid toàn thân, ví dụ: suy tuyến thượng thận	Chưa biết
Nhiễm hệ chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng đường huyết	Thường gặp
Nhiễm hệ thần kinh	Lú lẫn	Thường gặp
	Mất ngủ	
	Tremor	
	Kích động	
	Nôn	
	Lo lắng	
Nhiễm hệ thần kinh	Nhiễm độc thần kinh	Rất hiếm gặp
	Chứng đau	Thường gặp
Nhiễm hệ giác	Rối loạn vị giác	Ít gặp
	Nhiễm độc (độc tính) thần kinh: Hội chứng suy giảm thị lực	Chưa biết
	Đặc trưng lâm sàng	
Nhiễm hệ nội tiết	Đường huyết thấp	Thường gặp
	Cơn đau thất ngực	
	Nhịp tim nhanh	
	Loạn nhịp tim (trung bình, nhịp nhanh trên thất và ngoại tâm thu)	
Nhiễm hệ nội tiết	Ho	Thường gặp
	Viêm họng	
	Có thể phế quản	
Nhiễm hệ tiêu hóa	Đau bụng	Thường gặp
	Khó tiêu	
Nhiễm hệ da và mô dưới da	Đau da	Ít gặp
Nhiễm hệ xương khớp	Chứng mất	Thường gặp
	Nhiễm trùng đường tiết niệu	
Nhiễm hệ thần kinh	Điếc	Ít gặp
	Đau ngực	
	Các rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	

Đã có báo cáo về nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, bao gồm cả viêm phổi sau khi sử dụng corticosteroid dạng hít (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có báo cáo về quả liều khi sử dụng BREZTRI AEROSPHERE. BREZTRI AEROSPHERE chứa budesonid, glycopyrrilat và formoterol fumarat. Do đó, các nguy cơ liên quan đến quả liều do việc dùng thành phần riêng lẻ được mô tả dưới đây áp dụng cho BREZTRI AEROSPHERE. Các biện pháp xử trí quả liều bao gồm ngừng BREZTRI AEROSPHERE phù hợp với dấu hiệu triệu chứng và/hoặc điều trị hỗ trợ phù hợp. Có thể cân nhắc sử dụng thuốc chẹn thụ thể beta chọn lọc trên tim nhưng cần lưu ý rằng thuốc này có thể gây co thắt phế quản. Ảnh hưởng trên tim mạch cần được theo dõi trong trường hợp quả liều.

Budesonid

Liều sử dụng liều quả cao kéo dài có thể xảy ra các tác dụng toàn thân của corticosteroid, như cường và loãng xương (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Glycopyrrilat

Liều cao glycopyrrilat, một thành phần của BREZTRI AEROSPHERE có thể dẫn đến các dấu hiệu và triệu chứng kháng cholinergic như buồn nôn, nôn, chóng mặt, chảy nước mắt, mờ mắt, tăng nhãn áp, giãn đồng tử, rối loạn thị lực hoặc khô mắt, táo bón nặng hoặc bí tiểu.

Formoterol fumarat

Quả liều formoterol fumarat có thể dẫn đến các phản ứng quá mức đến mức độ với thuốc chủ vận beta₂, có thể gây đau thắt ngực, tăng huyết áp, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp nhanh nhĩ và thất, căng thẳng đau đầu, run, đánh trống ngực, chuột rút, buồn nôn, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, toàn thân chuyển hóa, tăng đường huyết, hạ kali máu. Tương tự như tất cả các thuốc cường giao cảm, ngưng tim và thậm chí tử vong có thể liên quan đến việc sử dụng quá liều formoterol fumarat.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LƯC HOC

Nhiệm được ý: Thuốc dùng trong bệnh tắc nghẽn đường hô hấp là thuốc bao gồm 3 hoạt chất: hoạt chất cường giao cảm kết hợp với hoạt chất độ vận phế giao cảm và corticosteroid.

NH: ATC: R03AC11

Cơ chế tác dụng

BREZTRI AEROSPHERE

24

24

BREZTRI AEROSPHERE chứa budesonid, glycopyrrolat và formoterol fumarat. Có thể tác dụng mô tả dưới đây chỉ tăng thêm phần được áp dụng cho BREZTRI AEROSPHERE. Những hoạt chất này đã được cho ra nhóm thuốc khác nhau (một corticosteroid tổng hợp, một thuốc kháng cholinergic và một thuốc chủ vận beta₂ chọn lọc tác dụng dài) có tác dụng khác nhau lên sinh lý học lâm sàng và các chỉ số viêm trong COPD.

Budesonid

Budesonid là một corticosteroid kháng viêm có hoạt tính glucocorticoid mạnh và hoạt tính mineralocorticoid yếu. Trong các nghiên cứu in vitro chuẩn hóa và trên mô hình động vật thực nghiệm, budesonid có ái lực cao hơn khoảng 200 lần đối với thụ thể glucocorticoid và có hiệu lực kháng viêm tại chỗ cao gấp 1000 lần so với cortisol (viết nhầm gây chú ý tại chốt bằng dấu phẩy). Hoạt tính kháng viêm toàn thân của budesonid mạnh hơn cortisol 40 lần khi tiêm dưới da và mạnh hơn 25 lần khi dùng đường uống trong thí nghiệm thu nhỏ tuyến ức chuột.

Trong các nghiên cứu về ái lực với thụ thể glucocorticoid, đồng phân epimer 22R của budesonid có hoạt tính gấp hai lần so với đồng phân epimer 22S. Các nghiên cứu in vitro cho thấy hai dạng đồng phân này của budesonid không chuyển đổi lẫn nhau.

Nền viêm là một cấu trúc quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của COPD. Corticosteroid có hoạt tính chống viêm rộng (có thể nhiều loại tế bào (ví dụ, tế bào mast, bạch cầu ái toan, bạch cầu trung tính, đại thực bào và tế bào lympho) và chất trung gian hóa học (ví dụ, histamin, eicosanoid, leukotriene và cytokine) tham gia vào các phản ứng viêm liên quan đến dị ứng và viêm không qua trung gian dị ứng). Hoạt tính kháng viêm của corticosteroid có thể góp phần vào hiệu lực của thuốc.

Glycopyrrolat

Glycopyrrolat là một chất kháng muscarinic tác dụng dài, thường được gọi chung là thuốc kháng cholinergic. Glycopyrrolat có ái lực tương tự nhau với các phân nhóm của thụ thể muscarinic từ M1 đến M5. Trên đường thở tác dụng dược lý của thuốc này được biểu hiện thông qua việc ức chế thụ thể M3 ở cơ trơn, dẫn đến giãn phế quản. Tính chất cạnh tranh và có thể đảo ngược của tác dụng đối kháng được biểu hiện trên các thụ thể có nguồn gốc từ người và động vật hoặc trên các mô cơ quan được phân tách riêng biệt. Trong các nghiên cứu trên lâm sàng in vitro và in vivo, tác dụng ngăn ngừa co thắt phế quản gây ra bởi methacholin và acetylcholin phụ thuộc liều và kéo dài hơn 12 giờ. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết rõ. Tác dụng giãn phế quản sau khi hít glycopyrrolat chủ yếu là tác dụng đối đầu tác động.

Formoterol fumarat

Formoterol fumarat là một thuốc chủ vận beta₂-adrenergic chọn lọc tác dụng dài và có thời gian khởi phát nhanh. Formoterol fumarat đang hi tác dụng tại chỗ ở phổi tương tự một thuốc giãn phế quản. Các nghiên cứu in vitro cho thấy formoterol có hoạt tính chủ vận ở thụ thể beta₂ cao hơn 200 lần so với ở thụ thể beta₁. Tính gắn chọn lọc với thụ thể beta₂ hơn beta₁ của formoterol cao hơn albuterol (5 lần), trong khi salmeterol có tỷ lệ chọn lọc beta₂ cao hơn (3 lần) so với formoterol trong in vitro.

Mặc dù thụ thể beta₂ là các thụ thể adrenergic chủ yếu ở cơ trơn phế quản và thụ thể beta₁ chủ yếu ở tim, nhưng cũng có thụ thể beta₂ ở tim người chiếm 10% đến 50% tổng số thụ thể beta-adrenergic. Chức năng chính xác của các thụ thể này vẫn chưa được biết đến, nhưng có khả năng các thuốc chủ vận beta₂ có tính chọn lọc cao cũng có thể có tác dụng trên tim.

Tác dụng dược lý của các thuốc chủ vận beta₂, trong đó có formoterol fumarat, tham gia kích thích một phân tử adenylyl cyclase nội bào, enzyme xúc tác chuyển đổi adenosin triphosphat (ATP) thành cyclic 3',5'-adenosin monophosphat (cAMP vòng). Tổng độ cAMP vòng tăng lên gây giãn cơ trơn phế quản và ức chế giải phóng các chất trung gian hóa học từ tế bào, đặc biệt là từ tế bào mast, gây ra phản ứng quá mẫn cấp tính.

Được lực học

Đánh giá in vivo

Nghiên cứu QT không được thực hiện với BREZTRI AEROSPHERE do budesonid không ảnh hưởng lên khoảng QT. Tuy nhiên, khả năng kéo dài khoảng QTc của glycopyrrolat/formoterol fumarat đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng bất chéo, mù đôi, đơn liều, đối chứng với giả dược và chứng dương trên 60 người khỏe mạnh. Sự khác biệt trung bình tối thiểu của giá trị QTc đã hiệu chỉnh với bán đầu (giới hạn tin cậy trên 90%) sau 2 giờ glycopyrrolat/formoterol fumarat 9/4.8 mg, và glycopyrrolat/formoterol fumarat 72/19.2 mg so với giả dược, tương ứng là 3.1 (4.7) ms và 7.6 (9.2) ms và không nằm trong ngưỡng liên quan về mặt lâm sàng là 10 ms. Sự tăng nhịp tim phụ thuộc liều cũng đã được ghi nhận. Sự khác biệt trung bình tối thiểu về nhịp tim đã hiệu chỉnh với bán đầu (giới hạn tin cậy trên 90%) so với giả dược là 3.3 (4.9) nhịp/phút và 7.8 (9.5) nhịp/phút được ghi nhận trong vòng 10 phút sau 2 giờ tương ứng glycopyrrolat/formoterol fumarat 9/4.8 mg và glycopyrrolat/formoterol fumarat 72/19.2 mg.

Đánh giá tác dụng mạn tính

Ảnh hưởng của BREZTRI AEROSPHERE lên nhịp tim ở những bệnh nhân COPD được đánh giá bằng máy Haster 24 giờ ở tuần 16 trong một thử nghiệm kéo dài 52 tuần (Thử nghiệm 1).

Quản trị bệnh nhân được theo dõi nhịp tim bằng máy Haster trong Thử nghiệm 1 bao gồm 180 bệnh nhân sử dụng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg, 160 bệnh nhân

25

25



sử dụng glycopyrrolat và formoterol fumarat [GFF MDI 18 mg/9.6 mg] và 183 bệnh nhân dùng budesonid/formoterol fumarat [BFF MDI 320 mg/9.6 mg]. Chưa ghi nhận được tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên nhịp tim.

Tác dụng trên lực học

Ảnh hưởng của BREZTRI AEROSPHERE trên lực HPA được đánh giá bằng cách đo nồng độ cortisol trong huyết thanh 24 giờ ở thời điểm bán đầu và ở tuần 24 trên bệnh nhân COPD. Tỷ lệ trung bình (sai lệch chuẩn) của BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg và GFF MDI 18 mg/9.6 mg lần lượt tương ứng là 0.86 (sai lệch chuẩn (CV)=39%) và 0.84 (CV=35.6%).

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Phương trình được đồng hồ tuyến tính đã được chứng minh đối với budesonid (80 đến 320 mg), glycopyrrolat (18 đến 144 mg) và formoterol fumarat (2.4 đến 38.4 mg). Thông tin về được đồng hồ của glycopyrrolat và formoterol fumarat được xác định dựa trên các thành phần mang hoạt tính tương ứng là glycopyrronium và formoterol. Được đồng hồ của budesonid, glycopyrronium và formoterol trong BREZTRI AEROSPHERE tương đương với được đồng hồ của budesonid, glycopyrronium và formoterol khi được sử dụng dưới dạng budesonid/formoterol hoặc glycopyrrolat/formoterol trong các nghiên cứu trên người khỏe mạnh (đơn liều) và người mắc COPD (đa liều).

Được đồng hồ từng thành phần trong BREZTRI AEROSPHERE được trình bày dưới đây:

Hấp thu

Budesonid: Sau khi bệnh nhân COPD hít BREZTRI AEROSPHERE, C_{max} đạt được trung bình 20 đến 40 phút. Trạng thái ổn định ước tính đạt được sau khoảng 1 ngày dùng liều lặp lại. BREZTRI AEROSPHERE được xác định thông qua phân tích được đồng hồ quản trị và AUC₀₋₂₄ cao hơn khoảng 1.3 lần so với sau liều đầu tiên.

Glycopyrrolat: Sau khi bệnh nhân COPD hít BREZTRI AEROSPHERE, C_{max} đạt được trong vòng 2 đến 6 phút. Trạng thái ổn định ước tính đạt được sau khoảng 2 ngày dùng liều lặp lại. BREZTRI AEROSPHERE thông qua phân tích được đồng hồ quản trị và AUC₀₋₂₄ cao hơn khoảng 1.8 lần so với sau liều đầu tiên.

Formoterol Fumarat: Sau khi bệnh nhân COPD hít BREZTRI AEROSPHERE, C_{max} đạt được trong vòng 20 đến 60 phút. Trạng thái ổn định ước tính đạt được sau khoảng 2 ngày dùng liều lặp lại. BREZTRI AEROSPHERE thông qua phân tích được đồng hồ quản trị và AUC₀₋₂₄ cao hơn khoảng 1.4 lần so với sau liều đầu tiên.

Phân bố

Budesonid: Thể tích phân bố biểu kiến ước tính của budesonid ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân COPD là khoảng 1200 L, thông qua phân tích được đồng hồ quản trị. Trong khoảng nồng độ 1-100 nmol/L, tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của budesonid trung bình dao động từ 86% đến 87%.

Glycopyrrolat: Thể tích phân bố biểu kiến ước tính của glycopyrronium ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân COPD là khoảng 5500 L, thông qua phân tích được đồng hồ quản trị. Trong khoảng nồng độ 2-500 nmol/L, tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của glycopyrronium dao động từ 43% đến 54%.

Formoterol fumarat: Thể tích phân bố biểu kiến ước tính của formoterol ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân COPD là khoảng 2400 L, thông qua phân tích được đồng hồ quản trị. Trong khoảng nồng độ 10-500 nmol/L, tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của formoterol dao động từ 46% đến 58%.

Thải trừ

Budesonid: Budesonid được bài tiết qua nước tiểu và phân dưới dạng chất chuyển hóa. Chỉ một lượng không đáng kể budesonid chưa chuyển hóa được phát hiện trong nước tiểu. Thời gian bán thải hiệu quả của budesonid ở những người mắc COPD là khoảng 5 giờ được trích xuất từ phân tích được đồng hồ quản trị.

Glycopyrrolat: Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 0.2 mg glycopyrronium đánh dấu phóng xạ 85% thuốc có mặt trong nước tiểu sau 48 giờ và một chút hoạt độ phóng xạ cũng được tìm thấy trong mật. Thời gian bán thải hiệu quả của glycopyrronium ở những bệnh nhân mắc COPD là khoảng 15 giờ, theo phân tích được đồng hồ quản trị.

Formoterol fumarat: Sự bài tiết của formoterol đã được nghiên cứu trên 6 người khỏe mạnh sau khi sử dụng đồng thời formoterol đánh dấu phóng xạ qua đường uống và đường tĩnh mạch. Trong nghiên cứu này, 62% liều thuốc của formoterol liên kết với hoạt độ phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu trong khi 24% được thải trừ qua phân. Thời gian bán thải có hiệu quả của formoterol ở những bệnh nhân mắc COPD là khoảng 10 giờ, theo phân tích được đồng hồ quản trị.

Chuyển hóa

Budesonid: Các nghiên cứu in vitro với dịch tụy mô động vật gan người cho thấy budesonid được chuyển hóa nhiều và nhanh chóng qua gan. Hai chất chuyển hóa chính của budesonid được trình bày thông qua quá trình chuyển hóa sinh học nhỏ của CYP3A4, đã được phân lập và xác định là 15α-hydroxybudesonid và 3β-hydroxybudesonid. Hoạt tính corticosteroid của một chất chuyển hóa này đều ít hơn 1% hoạt chất gốc. Chưa phát hiện thấy

26

26

sự khác nhau về chất giữa các kiểu chuyển hóa in vivo và in vitro. Sự bất hoạt chuyển hóa đã được ghi nhận không đáng kể trên phổi người và các chế phẩm huyết thanh.

Glycopyrrilat: Dưa trên y văn nằm ở vị trí nghiên cứu in vitro trên tế bào gan người cho thấy chuyển hóa đồng mức và rõ rệt trong quá trình đào thải glycopyrronium nói chung. CYP2D6 là enzyme chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hóa glycopyrronium.

Formoterol fumarat: Con đường chuyển hóa chính của formoterol là glucuronid hóa trực tiếp và qua phân ứng khử methyl ở vị trí C- sau đó liên hợp thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Các con đường trao đổi chất thứ cấp bao gồm khử nhóm formyl và liên hợp sulfate. CYP2D6 và CYP2C19 đã được xác định là enzyme chính xúc tác cho quá trình khử methyl ở vị trí C-.

Nhóm dân số đặc biệt

Phân tích dược động học quần thể cho thấy chưa có bằng chứng về ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng của tuổi, giới tính, chủng tộc/nhân tộc hoặc khối lượng cơ thể lên dược động học của budesonid, glycopyrronium hoặc formoterol.

Bệnh nhân suy gan

Không có nghiên cứu đánh giá cho BREZTRI AEROSPHERE nhằm đánh giá ảnh hưởng của suy gan lên dược động học của budesonid, glycopyrronium và formoterol.

Chức năng gan suy giảm có thể ảnh hưởng đến thải trừ corticosteroid. Dược động học của budesonid bị ảnh hưởng khi chức năng gan bị tổn thương, với bằng chứng sinh khả dụng toàn thân tăng gấp đôi sau khi uống. Tuy nhiên, dược động học của budesonid trên thận nhân ở bệnh nhân suy gan tương tự ở người khỏe mạnh.

Do budesonid và formoterol được thải trừ chủ yếu qua gan, ở bệnh nhân suy gan nặng, có khả năng tăng nồng độ thuốc trong máu.

Bệnh nhân suy thận

Không có nghiên cứu đánh giá cho BREZTRI AEROSPHERE nhằm đánh giá ảnh hưởng của suy thận lên dược động học của budesonid, glycopyrronium và formoterol.

Anh hưởng của suy thận lên nồng độ budesonid, glycopyrronium và formoterol trong tế bào 24 tuần đã được đánh giá trong một phân tích dược động học quần thể. Độ đo cầu thận ước tính (eGFR) thay đổi từ 31-192 mL/phút cho thấy mức độ suy thận trong mẫu nghiên cứu dao động từ trung bình đến không suy thận. Ở bệnh nhân COPD có suy thận trung bình (eGFR là 45 mL/phút), diện tích dưới đường cong (AUC₀₋₂₄) của glycopyrronium tăng khoảng 55% so với bệnh nhân COPD có chức năng thận bình thường (eGFR > 90 mL/phút). Sau hiệu chỉnh độ thanh thải của thuốc theo tuổi hoặc khối lượng cơ thể, chức năng thận không ảnh hưởng.

có ý nghĩa đến nồng độ budesonid hoặc formoterol, theo một phân tích dược động học quần thể.

Tương tác thuốc

Không ghi nhận tương tác được đồng học nào giữa budesonid, glycopyrrilat và formoterol fumarat khi dùng phối hợp theo đường hít. Các nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể của BREZTRI AEROSPHERE với các thuốc khác chưa được tiến hành.

Ketoconazol và itraconazol: Ketoconazol và itraconazol là các thuốc ức chế mạnh Cytocrom P450 (CYP) isoenzym 3A4 (CYP3A4), enzyme chuyển hóa chính của corticosteroid. Từ đó làm tăng nồng độ budesonid trong huyết tương sau khi uống và sau khi hít budesonid.

Cimetidin: Ở liều khuyến cáo, cimetidin, một thuốc ức chế hệ enzyme CYP không đặc hiệu, chỉ ảnh hưởng nhẹ và không có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của budesonid đường uống.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Hiệu quả lâm sàng của BREZTRI AEROSPHERE đã được đánh giá trong hai thử nghiệm lâm sàng (Thử nghiệm 1 và 2) ngẫu nhiên, song song, mù đôi, đa trung tâm trên những bệnh nhân mắc COPD mức độ từ trung bình đến rất nặng vẫn còn tiếp tục dùng trong khi điều trị COPD duy trì bằng 2 loại thuốc hít trở lại trong vòng ít nhất 6 tuần trước khi tham gia nghiên cứu.

Thử nghiệm 1 (NCT02465567) (ETHOS) được thực hiện trong 52 tuần với tổng số 5588 bệnh nhân, phân ngẫu nhiên (1:1:1:1) dùng BREZTRI AEROSPHERE (budesonid/glycopyrrilat/formoterol fumarat 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg), budesonid, glycopyrrilat và formoterol fumarat (BGF MDI 160 mcg/18 mcg/9,6 mcg), (BGF MDI 160 mcg/18 mcg/9,6 mcg không được phê duyệt), glycopyrrilat và formoterol fumarat (GFF MDI 18 mcg/9,6 mcg), hoặc budesonid và formoterol fumarat (BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg), tất cả đều được dùng hai lần/ngày. GFF MDI và BFF MDI được sử dụng trong cùng một ống hít và là được như BREZTRI AEROSPHERE.

Thử nghiệm 1 được thực hiện trên bệnh nhân có tiền sử một hoặc nhiều lần xảy ra cơn kịch phát COPD mức độ từ trung bình hoặc nặng trong 1 năm trước khi tham gia nghiên cứu. Tỷ lệ FEV₁/FVC sau khi dùng thuốc gần gũi quần thể quản được 0,7 và tỷ lệ FEV₁ sau khi dùng thuốc gần gũi quần thể quản 65% so với giá trị bình thường dự đoán.

Đặc điểm nhân khẩu học của mẫu nghiên cứu ở tất cả các nhóm điều trị trong Thử nghiệm 1 bao gồm: tuổi trung bình 65 tuổi, 50% nam, 85% người da trắng và tiền sử hút thuốc trung bình là 48 gói/năm với 41% người đang hút thuốc, % FEV₁ trung bình sau khi dùng thuốc gần gũi quần thể quản là 43% (khoảng 16% đến 73%). Tại thời điểm nghiên cứu, các loại thuốc COPD được sử dụng phổ biến nhất là ICS + LABA hoặc LABA đơn chất (ICS + LABA (38%), LABA + LABA (31%), ICS + LABA (31%) và LABA + LABA (14%).

Trong Thử nghiệm 1, tiêu chí chính là tỷ lệ các đợt cấp COPD mức độ trung bình hoặc nặng khi dùng BREZTRI AEROSPHERE so với GFF MDI và BFF MDI.

Thử nghiệm 2 (NCT02497001) (KRONOS) được tiến hành trong 24 tuần với tổng số 1896 bệnh nhân, phân ngẫu nhiên (2:2:1:1) dùng BREZTRI AEROSPHERE (budesonid/glycopyrrilat/formoterol fumarat 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg), glycopyrrilat và formoterol fumarat (GFF MDI 18 mcg/9,6 mcg), budesonid và formoterol fumarat (BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg), hoặc chất giả chứng có hoạt tính, nhân mô tả tất cả đều được dùng hai lần/ngày. GFF MDI và BFF MDI được sử dụng trong cùng một ống hít và là được như BREZTRI AEROSPHERE. Thử nghiệm 2 được thực hiện trên các đối tượng ở thời điểm tham gia nghiên cứu, có tỷ lệ FEV₁/FVC sau khi dùng thuốc gần gũi quần thể quản nhỏ hơn 0,7 và FEV₁ sau khi dùng thuốc gần gũi quần thể quản thấp hơn 50% so với giá trị dự đoán bình thường. Bệnh nhân trong Thử nghiệm 2 không bắt buộc phải có tiền sử các đợt cấp COPD mức độ trung bình hoặc nặng trong 1 năm trước khi tham gia nghiên cứu.

Đặc điểm nhân khẩu học của mẫu nghiên cứu ở tất cả các nhóm điều trị trong Thử nghiệm 2 bao gồm: tuổi trung bình 65 tuổi, 71% nam, 50% người da trắng, 45% người châu Á và tiền sử hút thuốc trung bình là 52 gói/năm với 40% đang hút thuốc, % FEV₁ trung bình sau khi dùng thuốc gần gũi quần thể quản là 50% (khoảng 22% đến 84%). Tại thời điểm nghiên cứu, các loại thuốc COPD được sử dụng phổ biến nhất là ICS + LABA + LABA (27%), ICS + LABA (38%) và LABA + LABA (20%).

Trong Thử nghiệm 2, tiêu chí chính là diện tích FEV₁ dưới đường cong từ 0-4 giờ (FEV₁, AUC₀₋₄) ở tuần 24 khi dùng BREZTRI AEROSPHERE so với BFF MDI và sự thay đổi của đây FEV₁ vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 so với ban đầu khi dùng BREZTRI AEROSPHERE so với GFF MDI.

Chức năng phổi

Trong Thử nghiệm 1, một nhóm nhỏ bệnh nhân được đưa vào một nghiên cứu phụ đo hô hấp ký với tiêu chí chính là FEV₁, AUC₀₋₄ ở tuần 24 (mL) và sự thay đổi của đây FEV₁ vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 (mL) so với ban đầu BREZTRI AEROSPHERE cho thấy làm tăng FEV₁, AUC₀₋₄ khi đang điều trị và tăng FEV₁ này ở tuần 24 so với BFF MDI và GFF MDI (Bảng 2). Các tác động lên chức năng phổi thay đổi trung bình của đây FEV₁ vào buổi sáng trước khi dùng thuốc trong thời gian điều trị so với ban đầu khi dùng BREZTRI AEROSPHERE so với GFF MDI và BFF MDI được ghi nhận ở tất cả các thời điểm trong suốt quá trình nghiên cứu (Hình 1).

Trong Thử nghiệm 2, BREZTRI AEROSPHERE cho thấy làm tăng FEV₁, AUC₀₋₄ khi đang điều trị tại tuần 24 so với khi dùng BFF MDI và tăng thay đổi trung bình của đây FEV₁ vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 so với ban đầu khi dùng GFF MDI (Bảng 2). Khác biệt

giữa BREZTRI AEROSPHERE và GFF MDI về sự thay đổi trung bình của đây FEV₁ vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 so với ban đầu không có ý nghĩa thống kê.

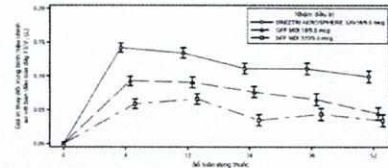
Trong cả hai thử nghiệm, có sự mất quân về cải thiện chức năng phổi ở các phân nhóm bệnh nhân được phân loại theo tuổi, giới tính, mức độ tổn thương khi trung bình, nặng và rất nặng và việc sử dụng ICS trước đó.

Bảng 2: Thay đổi AUC₀₋₄ của FEV₁ và thay đổi trung bình bình phương tối thiểu (LS) của đây FEV₁ (mL) vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 so với ban đầu trong thử nghiệm 1 (Nghiên cứu phụ đo hô hấp ký) và thử nghiệm 2*

Thuốc sử dụng	FEV ₁ , AUC ₀₋₄ ở Tuần 24		Thay đổi của đây FEV ₁ vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 so với ban đầu	
	N		N	
	Khác biệt		Khác biệt	
	GFF MDI	BFF MDI	GFF MDI	BFF MDI
Thử nghiệm 1 (Nghiên cứu phụ)				
BREZTRI AEROSPHERE	633	N=588	634	N=588
	53 mL (20, 77)	119 mL (95, 143)	35 mL (12, 57)	70 mL (54, 90)
Thử nghiệm 2				
BREZTRI AEROSPHERE	436	N=403	565	N=522
	5 mL (-25, 34)	116 mL (80, 152)	13 mL (-9, 36)	74 mL (47, 102)

*Phân tích loại trừ dữ liệu đo hô hấp ký được thu thập sau khi ngừng điều trị theo nghiên cứu.

Hình 1: Giá trị thay đổi trung bình hiệu chỉnh của FEV₁ so với ban đầu theo thời gian (Thử nghiệm 1)



Phân tích loại trừ dữ liệu đã bỏ nạp kỹ được thu thập sau khi ngừng điều trị theo nghiên cứu. Trong Thử nghiệm 2, trung vị thời gian khởi phát vào ngày 1 được xác định là mức FEV₁ tăng 100 mL so với ban đầu, là trong vòng 5 phút trên bệnh nhân dùng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg. Trong Thử nghiệm 1, bệnh nhân được điều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg trung bình sử dụng ít thuốc điều trị cắt cơn hàng ngày hơn trong 24 tuần so với bệnh nhân điều trị bằng OFF MDI 18 mg/9.6 mg và BFF MDI 320 mg/9.6 mg.

Con kích phát COPD

Trong Thử nghiệm 1, tiêu chí chính là tỷ lệ xảy ra con kích phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng trong thời gian điều trị ở những bệnh nhân dùng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg so với OFF MDI và BFF MDI.

Con kích phát COPD được xác định khi tình trạng xấu đi trong đó có ít nhất 2 triệu chứng nặng (khó thở, lượng đờm và màu sắc của đờm) hoặc bất kỳ 1 triệu chứng nặng cùng với bất kỳ 1 trong các triệu chứng nhẹ sau đây: ho, thở khó khăn, đau họng, cảm lạnh (chảy nước mũi hoặc nghẹt mũi) và sốt không do nguyên nhân khác trong ít nhất 2 ngày liên tiếp. Con kích phát COPD được đánh giá ở mức độ trung bình nếu cần điều trị bằng corticosteroid toàn thân và/hoặc kháng sinh và được đánh giá ở mức độ nặng nếu cần nhập viện hoặc tử vong.

Trong Thử nghiệm 1, điều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg cho thấy tỷ lệ xảy ra con kích phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng trong thời gian điều trị giảm đi trong 52 tuần so với khi dùng OFF MDI và BFF MDI (xem Bảng 3).

Bảng 3: Tỷ lệ con kích phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng trong 52 tuần trong thử nghiệm 1

Điều trị (N)	Tỷ lệ trung bình hàng năm	Tỷ số tỷ suất (RR) so với thuốc đối chiếu (95% CI)	% Tỷ lệ giảm con kích phát COPD (95% CI)	Giá trị P
BREZTRI AEROSPHERE (N=2137)	1.08	N/A	N/A	N/A
OFF MDI (N=2120)	1.42	0.76 (0.69, 0.83)	24 (17, 31)	p<0.0001
BFF MDI (N=2131)	1.24	0.87 (0.79, 0.95)	13 (5, 21)	p=0.0027

Phân tích trong thời gian điều trị loại trừ dữ liệu đột cấp xảy ra sau khi ngừng điều trị theo nghiên cứu.

(BREZTRI AEROSPHERE) = budesonid/glycopyrralat/formoterol fumarat 320 mg/18 mg/9.6 mg; OFF MDI = glycopyrralat/formoterol fumarat 18 mg/9.6 mg; BFF MDI = budesonid/formoterol fumarat 320 mg/9.6 mg.

Trong Thử nghiệm 2, điều trị bằng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg làm giảm tỷ lệ xảy ra con kích phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng hàng năm trong thời gian điều trị so với khi dùng OFF MDI 18 mg/9.6 mg (RR [95% CI] 0.48 [0.37, 0.64]) và so với BFF MDI 320 mg/9.6 mg (RR [95% CI] 0.82 [0.58, 1.17]). Sự khác biệt giữa BREZTRI AEROSPHERE với OFF MDI không có ý nghĩa thống kê phần nhiều do phần tích theo thứ bậc.

Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe

Trong cả hai thử nghiệm, chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe được đánh giá bằng cách sử dụng Bảng câu hỏi hô hấp của St. George (SGRQ). Theo đó, có cải thiện so với ban đầu được xác định khi điểm SGRQ từ 4 trở lên.

Trong thử nghiệm 1, tỷ lệ bệnh nhân đạt điều trị có cải thiện SGRQ ở tuần 24 cao hơn ở nhóm dùng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg (50%) so với cả nhóm OFF MDI 18 mg/9.6 mg (43%; tỷ số chênh 1.4 [95% CI: 1.2, 1.5]) và nhóm BFF MDI 320 mg/9.6 mg (45%; tỷ số chênh 1.2 [95% CI: 1.1, 1.4]). Sự khác biệt tương tự giữa các nhóm điều trị cũng được ghi nhận ở tuần 52.

Trong thử nghiệm 2, tỷ lệ bệnh nhân đạt điều trị có cải thiện điểm SGRQ ở tuần 24 cao hơn ở nhóm dùng BREZTRI AEROSPHERE 320 mg/18 mg/9.6 mg (50%) so với cả OFF MDI 18 mg/9.6 mg (44%; tỷ số chênh 1.3 [95% CI: 1.0, 1.6]) và BFF MDI 320 mg/9.6 mg (43%; tỷ số chênh 1.3 [95% CI: 1.0, 1.7]).

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG, XỬ LÝ VÀ LOẠI BỎ

Bất kỳ sản phẩm chưa sử dụng hoặc phế liệu nào đều phải được xử lý theo quy định của địa phương. Tránh không làm vỡ, thủng hoặc chảy rò thuốc, ngay cả khi rò thuốc dường như nhỏ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp gồm 1 túi nhôm chứa bình xịt 120 liều.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Không bảo quản trên 30°C. Tránh tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn 50°C.

Không cho thuốc ra thuốc. Bảo quản nơi khô ráo.

HẠN DỤNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Chỉ sử dụng trong vòng 3 tháng kể từ khi mở gói nhôm.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn của nhà sản xuất

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne, 59640 Dunkerque, Pháp

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:
27-10-2023

Doc ID:004745338 V3.0

© AstraZeneca 2021

BREZTRI and AEROSPHERE are trademarks of the AstraZeneca group of companies.

