

R_x

BREZTRI AEROSPHERE

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

Hỗn dịch nén 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 AEROSP HERE	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)

Thành phần tá dược:

Norfluran

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

Calci clorid

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch nén 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 giám cơ thất 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 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.

Chuẩn bị

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 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 xác định liều, cho biết số lượng liều xịt còn lại sau mỗi lần sử dụng. Màn hình báo liều dùng có một vạch chỉ thị liều sẽ dịch 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

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 phối 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 có đối chứng cũng cho thấy việc sử dụng LABA đơn độc làm tăng nguy cơ nhập viện do hen phế quản ở trẻ em và thanh thiếu niên. Những tác động này được xem là chung cho cả nhóm LABA khi sử dụng đơn độc. Khi sử dụng liều cố 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.

Dữ liệu 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 điều trị cắt 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 dạng 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 fumarat, arformoterol tartrat, 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 ngưng sử dụng BREZTRI AEROSPHERE. Tư vấn bệnh nhân súc miệng bằng nước nhưng không nuốt sau khi dùng BREZTRI AEROSPHERE để 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 = 8529), tỷ lệ mắc mới viêm phổi được xác nhận là 4,2% ở nhóm BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg (n = 2144), 3,5% đối với budesonid, glycopyrrolat và formoterol fumarat [BGF MDI 160 mcg/18 mcg/9,6 mcg] (n = 2124), 2,3% đối với GFF MDI 18 mcg /9,6 mcg (n = 2125) và 4,5% đối với BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg (n = 2136).

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

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

Ức 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. Ví 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 cảm 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 tờ hướng dẫn sử dụng tương ứng để biết đầy đủ thông tin kê đơn của VZIG và IG). Nếu xuất hiện thủy đậu, có thể cân 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

Ức 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 phục hồi chức năng vùng dưới đồi-tuyến yên-thượng thận (HPA).

Những bệnh nhân trước đó được điều trị duy trì dùng prednison 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 dạ dày 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 prednison bằng cách giảm liều hàng ngày của prednison xuống 2,5 mg trong 1 tuần trong khi vẫn đang điều 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 beta 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, uể oải, suy nhược, buồn nôn và nôn, hạ huyết áp.

Tái phát tình trạng dị ứng trước đó 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 mũi, viêm kết mạc, eczema, viêm khớp, tình trạng tăng bạch cầu ái toan).

Hội chứng cai corticosteroid

Một số bệnh nhân có thể xuất hiện các triệu chứng cai 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 cường 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 bất kỳ bằng chứng nào về tác dụng toàn thân

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 võ thượng thận và ức chế tuyến thượng thận (bao gồm cả cơn suy thượng thận đột ngột) có thể xuất hiện ở một số ít 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 lâu dài với ketoconazol và các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác (như ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, 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 kỵ của thuốc* và mục *Đặc tính dược động học*).

Cơ thất phế quản nghịch thường

Cũng như các trị liệu đường hít khác khác, BREZTRI AEROSPHERE có thể gây cơ thất phế quản nghịch thường, có thể đe dọa tính mạng. Nếu xảy ra tình trạng này sau khi dùng BREZTRI AEROSPHERE, bệnh nhân cần điều trị ngay bằng thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn, dạng hít; ngừng ngay BREZTRI AEROSPHERE và sử dụng thuốc khác thay thế.

Phản ứng quá mẫn bao gồm sốc phản vệ

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

Tác dụng trên tim mạch

Giống 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 gây tăng nhịp tim, huyết áp tâm thu hoặc tâm trương, loạn nhịp tim, như 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 beta 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, dù 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 gia đình bị 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 mcg và GFF MDI 18/9,6 mcg 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). Phần trăm thay đổi trung bình của BMD so với ban đầu là -0,1% đối với BREZTRI AEROSPHERE 320/18/9,6 mcg và 0,4% đối với GFF MDI 18/9,6 mcg (xem mục *Các nghiên cứu lâm sàng*).

Tăng nhãn áp và đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp góc khấp diễn 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 glaucom góc đóng. Bác sĩ kê đơn và bệnh nhân cần cảnh giác về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh glaucom góc đóng cấp tính (ví dụ, đau hoặc khó chịu ở mắt, nhìn mờ, quang sáng hoặc hình ảnh nhiều màu liên quan đến mắt đỏ do sung huyết kết mạc và phù 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 mcg, GFF MDI 18/9,6 mcg và BFF MDI 320/9,6 mcg trên những bệnh nhân COPD cho thấy, tỷ lệ đục thủy tinh thể dao động từ 0,7% đến 1,0% ở các nhóm.

Tình trạng bị tiểu diện tiến nặng

Tương tự như tất cả các thuốc kháng cholinergic, cần thận trọng khi sử dụng BREZTRI AEROSPHERE trên những bệnh nhân bị bị 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 mắc kèm

Tương tự như tất cả các thuốc chứa amin cường giao cảm, cần thận trọng khi sử dụng BREZTRI AEROSPHERE ở những bệnh nhân bị các rối loạn co giật hoặc nhiễm độc giáp và những người có phản ứng bất thường với các amin cường giao cảm. Khi tiêm tĩnh mạch albuterol, một thuốc chủ vận thụ thể β_2 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 shunt nội 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 β_2 có thể làm tăng đường huyết thoáng qua ở một số bệnh nhân.

Đối 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 nhi chưa được chứng minh.

Người cao 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 đối tượng và 343 đối tượng từ 65 tuổi trở lên được sử dụng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg 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 dược động 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 dược động 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 thận 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, glycopyrrolat 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 dưới da, 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 hít hàng ngày tối đa được khuyến cáo ở người (MRHDID), tuy nhiên, không ghi nhận được những tác dụng này ở chuột dùng liều hít gấp đến 4 lần MRHDID. 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 gặm nhấm dễ 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 61.000 lần MRHDID. 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 MRHDID. Những tác dụng ngoại ý thường xảy ra với liều gấp nhiều lần MRHDID khi dùng formoterol fumarat bằng đường uống để 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 MRHDID.

Glycopyrrolat dùng đơn độc theo đường dưới da 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

2700 và 5400 lần MRHDID. Glycopyrrolat 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 ban đầu của các dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai đối với phụ nữ mang thai được chỉ định dùng thuốc. Tại Hoa Kỳ, ước tính nguy cơ ban đầu xảy ra các dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai trong các thai kỳ đã được ghi nhận lâm sàng tương ứng là 2-4% và 15-20%.

Cần nhắc 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 dạng hít làm tăng nguy cơ gây ra những bất thường khi dùng thuốc trong thai kỳ. Kết quả từ một nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu có cỡ mẫu lớn, trong đó bao gồm khoảng 99% các trường hợp mang thai trong giai đoạn 1995-1997 từ ba hệ thống sổ bộ của Thụy Điển (Hệ thống quản lý khai sinh của Thụy Điển; hệ thống quản lý dị tật bẩm sinh; hệ thống quản lý tim mạch trẻ em) cho thấy không có sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh khi sử dụng budesonid dạng hít trong thời kỳ đầu mang thai. Một nghiên cứu khác về dị tật bẩm sinh được tiến hành vào năm 2014 ở trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng budesonid dạng hít để điều trị hen phế quản trong thời kỳ đầu mang thai (thường khoảng 10-12 tuần sau kỳ kinh nguyệt cuối) - thời kỳ mà hầu hết các dị tật cơ quan lớn xảy ra. Theo đó, tỷ lệ dị tật bẩm sinh trong nghiên cứu được ghi nhận tương đương so với tỷ lệ dị tật bẩm sinh của quần thể chung (tương ứng là 3,8% so với 3,5%). Ngoài ra, sau khi sử dụng budesonid dạng hít, số trẻ sinh ra có khe hở vòm miệng-mặt tương đồng với số trẻ có dị tật này dự kiến trong quần thể bình thường (tương ứng là 4 trẻ so với 3,3).

Những dữ liệu này đã được sử dụng trong một nghiên cứu thứ hai, nâng tổng số trẻ sơ sinh có mẹ dùng với budesonid dạng hít lên 2534. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ xảy ra dị tật bẩm sinh trong số trẻ có mẹ sử dụng với budesonid dạng 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, cùng với sự giảm cân nặng tăng thêm ở chuột mẹ, với liều bằng 0,3 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ từ 20 mcg/kg/ngày trở lên). Chưa ghi nhận tác dụng như trên ở liều 0,08 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 5 mcg/kg/ngày).

Một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai của thỏ mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 18, budesonid gây mất thai, giảm trọng lượng thai và bất thường về xương với liều 0,75 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 25 mcg/kg/ngày). Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi 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 mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 500 mcg/kg/ngày). Trong một nghiên cứu khác về sự phát triển phôi 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 mcg/m² với liều dùng theo đường hít tối đa ở chuột mẹ là 250 mcg/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 khi sinh và trong thời kỳ bú mẹ ở liều từ 0,3 lần MRHDID trở trên (tính theo mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ từ 20 mcg/kg/ngày trở lên). Những phát hiện này được ghi nhận khi gây độc tính ở chuột mẹ.

Formoterol Fumarat

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 tối đa 25 tuần. Thoát vị rốn được ghi nhận ở bào thai chuột khi dùng liều uống gấp 1500 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều uống ở chuột mẹ từ 3000 mcg/kg/ngày trở lên). Tật hàm ngắn được ghi nhận ở bào thai chuột khi dùng liều gấp 8000 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều uống ở chuột mẹ là 15000 mcg/kg/ngày). Thai kỳ bị kéo dài khi dùng liều gấp 8000 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều uống ở chuột mẹ là 15000 mcg/kg/ngày). Chết bào thai và chuột con xảy ra với liều xấp xỉ từ 1500 lần MRHDID trở lên (tính theo mcg/m² với liều uống từ 3000 mcg/kg/ngày trở lên) trong thời kỳ mang thai.

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi 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 mcg/m² với liều dùng theo đường hít ở chuột mẹ lên đến 690 mcg/kg/ngày).

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai ở thỏ mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 18, u nang dưới bao của gan ở bào thai được ghi nhận khi dùng liều gấp 61000 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều uống ở chuột mẹ là 60000 mcg/kg/ngày). Không ghi nhận trường hợp quái thai nào với liều gấp 3500 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều uống ở chuột mẹ lên đến 3500 mcg/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 mcg/kg/ngày kể từ ngày mang thai thứ 6 (hoàn thành quá trình lâm tổ của phôi thai) cho đến thời kỳ cho con bú. Tỷ lệ sống sót của chuột con giảm từ khi sinh đến ngày 26 sau sinh khi dùng liều gấp từ 110 lần MRHDID trở lên (tính theo mcg/m² với liều uống ở chuột mẹ là từ 210 mcg/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 lên phát triển thể chất, chức năng và hành vi ở chuột con.

Glycopyrrolat

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai ở chuột mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 17, glycopyrrolat 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 mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 10000 mcg/kg/ngày). Trọng lượng cơ thể thai nhi không bị ảnh hưởng khi dùng liều lên đến 270 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ lên đến 1000 mcg/kg/ngày). Độc tính xảy ra ở chuột mẹ được ghi nhận với liều gấp từ 270 lần MRHDID trở lên (tính theo mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ từ 1000 mcg/kg/ngày trở lên).

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai ở thỏ mang thai được dùng thuốc trong giai đoạn hình thành cơ quan từ ngày thai thứ 6 đến ngày 18, glycopyrrolat không gây ra các bất thường về cấu trúc 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 mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 10000 mcg/kg/ngày). Trọng lượng cơ thể thai nhi không bị ảnh hưởng với liều lên đến 540 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ lên đến 1000 mcg/kg/ngày). Độc tính xảy ra ở chuột mẹ

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

Trong một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh, chuột cái mang thai được sử dụng glycopyrrolat với liều 100, 1000 và 10000 mcg/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 mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ là 10000 mcg/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 thuốc điều trị lên sự phát triển thể chất, chức năng và hành vi ở chuột con với liều lên đến 2700 lần MRHDID (tính theo mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ lên đến 10000 mcg/kg/ngày). Độc tính xảy ra ở chuột mẹ được ghi nhận từ ngày thai thứ 6 đến ngày thứ 18 với liều gấp từ 270 lần MRHDID trở lên (tính theo mcg/m² với liều tiêm dưới da ở chuột mẹ từ 1000 mcg/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, glycopyrrolat, hoặc formoterol fumarat 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 glycopyrrolat hoặc formoterol fumarat trong sữa mẹ. Formoterol fumarat và glycopyrrolat được phát hiện trong huyết tương của chuột con bú sữa của mẹ có dùng thuốc. Lợi ích về 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 bệnh lý nền của người mẹ.

Dữ liệu

Dữ liệu trên người

Dữ liệu trên người sử dụng budesonid qua ống hít bột khô cho thấy tổng liều uống hàng ngày của budesonid được phát hiện trong sữa mẹ cho trẻ sơ sinh bú xấp xỉ 0,3% đến 1% liều mà người mẹ hít vào. Đối với BREZTRI AEROSPHERE, tỷ lệ phần trăm liều budesonid có trong sữa mẹ cho trẻ sơ sinh bú so với tổng liều người mẹ sử dụng, cũng tương tự.

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

Dữ liệu trên động vật

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

trong huyết tương mà chuột con nhận được từ chuột mẹ khi chuột mẹ được dùng liều cao nhất 15 mg/kg, sau đó cho con bú, là 4.4% (0,24 nmol/L cho một lứa chuột con so với 5,5 nmol/L cho chuột mẹ).

Trong nghiên cứu về độc tính lên khả năng sinh sản và phát triển ở chuột, nồng độ glycopyrrolat trong huyết tương được đo ở chuột con vào ngày thứ 4 sau sinh. Nồng độ tối đa 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).

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

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

Thuốc ức chế Cytochrom P450 3A4

Con 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 ketoconazol 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 ketoconazol và các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác (ví dụ: ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, 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 do 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 đối 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 dự phòng sau nhồi máu cơ 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

Tóm tắt dữ liệu về tính an toàn

Dữ liệu tính an toàn liên quan đến các tác dụng của nhóm corticosteroid, tác dụng kháng cholinergic và kích thích β₂-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 căn cứ trên dữ liệu về sản phẩm từ các thử nghiệm lâm sàng và từ các nghiên cứu trên các thành phần riêng lẻ.

Tần suất của các tác dụng được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1.000$); 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 và loạn khuẩn	Nhiễm nấm <i>Candida</i> vùng miệng Viêm phổi	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Ít gặp
	Phù mạch	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	
	Trầm cảm Kích động Bồn chồn Lo lắng	Ít gặp
	Rối loạn hành vi	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Thường gặp
	Chóng mặt	Ít gặp
	Run rẩy	
Rối loạn thị giác	Nhìn mờ (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc) Đục thủy tinh thể Glaucôm	Chưa biết
Rối loạn hệ tim mạch	Đánh trống ngực	Thường gặp
	Cơn đau thắt ngực Nhịp tim nhanh Loạn nhịp tim (rung nhĩ, nhịp nhanh trên thất và ngoại tâm thu)	Ít gặp
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khàn tiếng Ho	Thường gặp
	Viêm họng Co thắt phế quản	Ít gặp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Buồn nôn	Thường gặp
	Khô miệng	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Bầm tím	Ít 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
	Bi tiểu	Ít gặp
Các rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Đau ngực	Ít gặp

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*).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có báo cáo về quá liều khi sử dụng BREZTRI AEROSPHERE. BREZTRI AEROSPHERE chứa budesonid, glycopyrrolat và formoterol fumarat; do đó, các nguy cơ liên quan đến quá liều đối với từng thành phần riêng lẻ được mô tả dưới đây áp dụng cho BREZTRI AEROSPHERE. Các biện pháp xử trí quá liều bao gồm ngừng BREZTRI AEROSPHERE phối hợp với điều trị 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 quá liều.

Budesonid

Nếu sử dụng liều quá cao kéo dài, có thể xảy ra các tác dụng toàn thân của corticosteroid, như cường vỏ thượng thận (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Glycopyrrolat

Liều cao glycopyrrolat, một thành phần của BREZTRI AEROSPHERE, có thể dẫn đến các dấu hiệu và triệu chứng kháng cholinergic như buồn nôn, nôn, chóng mặt, choáng váng, nhìn mờ, tăng nhãn áp (gây đau, rối loạn thị lực hoặc đỏ mắt), táo bón nặng hoặc bí tiểu.

Formoterol fumarat

Quá liều formoterol fumarat có thể dẫn đến các phản ứng quá mức điển hình đối với thuốc chủ vận beta₂: co giật, 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, toan chuyển hóa, tăng đường huyết, hạ kali máu. Tương tự như tất cả các thuốc cường giao cảm, ngừng tim và thậm chí tử vong có thể liên quan đến việc sử dụng quá liều formoterol fumarat.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: 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 đối vận phó giao cảm và corticosteroid.

Mã ATC: R03AL11

Cơ chế tác dụng

BREZTRI AEROSPHERE

BREZTRI AEROSPHERE chứa budesonid, glycopyrrolat và formoterol fumarat. Cơ chế tác dụng mô tả dưới đây cho từng thành phần được áp dụng cho BREZTRI AEROSPHERE. Những hoạt chất này đại diện cho ba 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 động 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 (xét nghiệm gây phù tai chuột bằng dầu croton). 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 phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của COPD. Corticosteroid có hoạt tính chống viêm rộng ức chế 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 hoạt 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 tiền lâm sàng *in vitro* và *in vivo*, tác dụng ngăn ngừa co thắt phế quản gây ra bởi methylcholin 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 đặc hiệu tại chỗ.

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 dạng hít 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 phần adenyl cyclase nội bào, enzym xúc tác chuyển đổi adenosin triphosphat (ATP) thành cyclic-3',5'-adenosin monophosphat (AMP vòng). Nồng độ AMP 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.

Dược lực học

Điện sinh lý tim

Nghiên cứu TQT 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 bắt chéo, mù đôi, đơn liều, đối chứng với giả dược và chứng dương trên 69 người khỏe mạnh. Sự khác biệt trung bình lớn nhất của giá trị QTc đã hiệu chỉnh với ban đầu (giới hạn tin cậy trên 90%) sau 2 hít glycopyrrolat/formoterol fumarat 9/4,8 mcg và glycopyrrolat/formoterol fumarat 72/19,2 mcg 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 lớn nhất về nhịp tim đã hiệu chỉnh với ban đầu (giới hạn tin cậy trên 90%) so với giả dược là 3,3 (4,9) nhịp/phút và 7,6 (9,5) nhịp/phút được ghi nhận trong vòng 10 phút sau 2 hít tương ứng glycopyrrolat/formoterol fumarat 9/4,8 mcg và glycopyrrolat/formoterol fumarat 72/19,2 mcg.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

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

Quản thể bệnh nhân được theo dõi nhịp tim bằng máy Holter trong Thử nghiệm 1 bao gồm 180 bệnh nhân sử dụng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg, 160 bệnh nhân

sử dụng glycopyrrolat và formoterol fumarat [GFF MDI 18 mcg/9,6 mcg] và 183 bệnh nhân dùng budesonid/formoterol fumarat [BFF MDI 320 mcg/9,6 mcg]. Chưa ghi nhận được tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên nhịp tim.

Tác dụng trên trục HPA

Ảnh hưởng của BREZTRI AEROSPHERE trên trục HPA được đánh giá bằng cách đo nồng độ cortisol trong huyết thanh 24 giờ ở thời điểm ban đầu và ở tuần 24 trên bệnh nhân COPD. Tỷ lệ trung bình (tuần 24/ban đầu) của BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18mcg/9,6mcg và GFF MDI 18 mcg/9,6 mcg lần lượt tương ứng là 0,86 (hệ số biến thiên (CV)=39%) và 0,94 (CV=36,6%).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phương trình dược động học tuyến tính đã được chứng minh đối với budesonid (80 đến 320 mcg), glycopyrrolat (18 đến 144 mcg) và formoterol fumarat (2,4 đến 38,4 mcg). Thông tin về dược động học của glycopyrrolat và formoterol fumarat được xác định dựa trên các thành phần mang hoạt tính tương ứng là glycopyrronium và formoterol. Dược động học của budesonid, glycopyrronium và formoterol trong BREZTRI AEROSPHERE tương đương với dược động học 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).

Dược động học 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 trong vòng 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 dược động học quần thể và AUC_{0-12} 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 3 ngày dùng liều lặp lại BREZTRI AEROSPHERE thông qua phân tích dược động học quần thể và AUC_{0-12} 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 dược động học quần thể và AUC_{0-12} 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 dược động học quần thể. 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 dược động học quần thể. 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 dược động học quần thể. 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 dược động học quần thể.

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 dược động học quần thể.

Formoterol fumarat: Sự bài tiết của formoterol đã được nghiên cứu trên 8 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 dược động học quần thể.

Chuyển hóa

Budesonid: Các nghiên cứu *in vitro* với dịch treo mô đồng thể gan người cho thấy budesonid được chuyển hóa nhiều và nhanh chóng qua gan. Hai chất chuyển hóa chính của budesonid được hình thành thông qua quá trình chuyển hóa sinh học nhờ xúc tác của CYP3A4, đã được phân lập và xác định là 16 α -hydroxyprednisolon và 6 β -hydroxybudesonid. Hoạt tính corticosteroid của mỗi chất chuyển hóa này đều ít hơn 1% hoạt chất gốc. Chưa phát hiện thấy

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

Glycopyrrolat: Dựa trên y văn hiện có và từ nghiên cứu *in vitro* trên tế bào gan người cho thấy chuyển hóa đóng một vai trò nhỏ trong quá trình đào thải glycopyrronium nói chung. CYP2D6 là enzym 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 phản ứng khử methyl ở vị trí O-, 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 sulfat. CYP2D6 và CYP2C đã được xác định là enzym chính xúc tác cho quá trình khử methyl ở vị trí O-.

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/dân tộc hoặc khối lượng cơ thể lên dược động học của budesonid, glycopyrronium hoặc formoterol.

Bệnh nhân suy gan:

Không có nghiên cứu đánh riêng 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 tiêm tĩnh mạch ở bệnh nhân xơ 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 riêng cho BREZTRI AEROSPHERE nhằm đánh giá ảnh hưởng của suy thận lên dược động học của budesonid, glycopyrronium và formoterol.

Ảnh hưởng của suy thận lên nồng độ budesonid, glycopyrronium và formoterol trong tối đa 24 tuần đã được đánh giá trong một phân tích dược động học quần thể. Độ lọc 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 (AUC₀₋₁₂) của glycopyrronium tăng khoảng 68% 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 dược động học nào giữa budesonid, glycopyrrolat 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 Cytochrom P450 (CYP) isoenzym 3A4 (CYP3A4), enzym 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 enzym 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 triệu chứng trong khi điều trị COPD duy trì bằng 2 loại thuốc hít trở lên 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 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.

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, 60% 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 giãn phế quản dự đoán là 43% (khoảng 16% đến 73%). Tại thời điểm nghiên cứu, các loại thuốc COPD được sử dụng phổ biến nhất là ICS + thuốc kháng muscarinic tác dụng dài (LAMA) + LABA (39%), ICS + LABA (31%), và LAMA + 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/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, nhãn mở, 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.

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 giãn phế quản dự đoán là 50% (khoảng 22% đến 84%). Tại thời điểm nghiên cứu, các loại thuốc COPD được sử dụng phổ biến nhất là ICS + LAMA + LABA (27%), ICS + LABA (38%) và LAMA + 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 đây 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 đáy FEV₁ vào buổi sáng trước khi dùng thuốc ở tuần 24 so với ban đầu không có ý nghĩa thống kê.

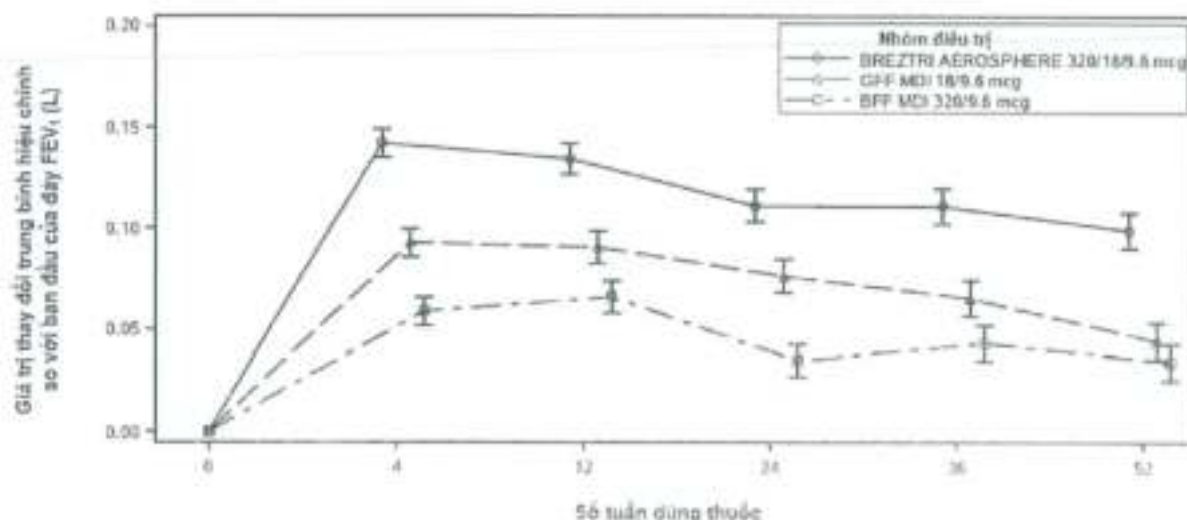
Trong cả hai thử nghiệm, có sự nhất quán về cải thiện chức năng phổi ở các phân nhóm bệnh nhân được phân loại theo tuổi, giới tính, mức độ giới hạn thông khí (trung bình, nặng và rất nặng) và việc sử dụng ICS trước đó.

Bảng 2: Thay đổi AUC₀₋₄ của FEV₁ và thay đổi trung bình bình phương tối thiểu (LS) của 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.

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



¹Phân tích loại trừ dữ liệu đo hô hấp 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 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.

Cơn kịch phát COPD

Trong Thử nghiệm 1, tiêu chí chính là tỷ lệ xảy ra cơn kịch phát COPD mức độ trung bình hoặc nặng đang trong thời gian điều trị ở những bệnh nhân dùng BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg so với GFF MDI và BFF MDI.

Cơn kịch 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 khè, đau họng, cảm lạnh (chảy nước mũi và/hoặc nghẹt mũi) và sốt không do nguyên nhân khác trong ít nhất 2 ngày liên tiếp. Cơn kịch 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 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).



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

¹Phân tích trong thời gian điều trị loại trừ dữ liệu đợt cấp xảy ra sau khi ngừng điều trị theo nghiên cứu.

²BREZTRI (BREZTRI AEROSPHERE) = budesonid/glycopyrrolat/formoterol fumarat 320 mcg/18 mcg/9,6 mcg; GFF MDI = glycopyrrolat/formoterol fumarat 18 mcg/9,6 mcg; BFF MDI = budesonid/formoterol fumarat 320 mcg/9,6 mcg

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 GFF MDI không có ý nghĩa thống kê phần nhiều do phân tích theo thử 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 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]).

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 cháy lọ thuốc, ngay cả khi lọ thuốc dường như rỗng.

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 chọc thủng lọ thuốc. Bảo quản nơi khô ráo.

HẠN DÙNG

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:
DD-MM-YYYY

Doc ID-004746338 V2.0

© AstraZeneca 2021

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

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Thông tin quan trọng

- Chỉ sử dụng đường hít qua miệng
- Chuẩn bị bình xịt cho lần đầu tiên sử dụng bằng cách khởi động bình xịt.
- Rửa sạch thiết bị truyền động màu vàng hàng tuần
- Xịt 2 nhát thuốc vào buổi sáng và 2 nhát thuốc vào buổi tối.

Bảo quản bình xịt

- Không bảo quản trên 30°C.
- Không bảo quản trong môi trường ẩm ướt, như phòng tắm
- Giữ bình xịt và tất cả các loại thuốc ngoài tầm tay của trẻ em

Các bộ phận của bình xịt



Đọc giá trị trên bộ phận chỉ thị liều

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

Vạch chỉ thị liều

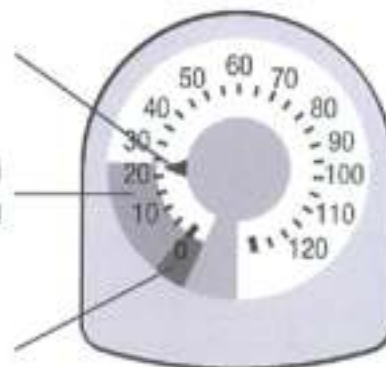
Cho thấy số liều xịt còn lại

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



- ① Không cố xịt khi vạch chỉ thị liều đã ở vị trí 0 do lượng thuốc khi đó không đủ để cung cấp 1 liều đầy đủ.

Đặt mua một bình xịt mới

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

Loại bỏ bình xịt

Loại bỏ bình xịt vào thùng rác khi

- Vạch chỉ thị liều đến vạch 0

Hoặc

- **3 tháng** <cho 30 ngày hít> kể từ khi bình xịt được lấy ra khỏi túi nhôm.

Không sử dụng lại hoặc sử dụng thiết bị truyền động với lọ đựng thuốc của các bình xịt khác.

Không chọc thủng hoặc ném lọ đựng thuốc vào lửa hoặc lò đốt.

- Trước khi bạn sử dụng bình xịt lần đầu tiên, hãy khởi động bình xịt để có đủ lượng thuốc khi sử dụng bình xịt

Khởi động 1

Bỏ nắp đầu ngậm

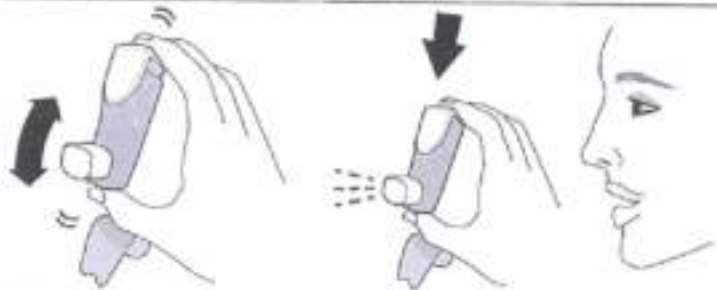


Khởi động 2

Lắc đều bình xịt và xịt thử **1 lần** vào vùng không khí cách xa mặt.

Lặp lại với tổng **4 lần** xịt thử, lắc trước mỗi lần xịt thử.

Lắc và xịt thử X 4 lần



① Các liều xịt thêm được cung cấp để khởi động bình xịt. **Không được bỏ qua giai đoạn khởi động bình xịt.**

① **Khởi động lại bình xịt:**

- sau khi rửa sạch bộ phận truyền động
- nếu bình xịt bị rơi
- nếu không sử dụng bình xịt trong hơn 7 ngày

Để khởi động lại bình xịt, xịt thử 2 lần, lắc trước mỗi lần xịt thử

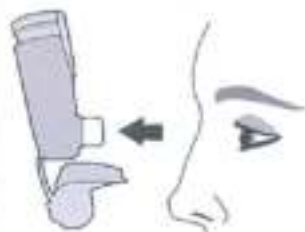
Lắc và xịt thử X 2 lần

SỬ DỤNG HÀNG NGÀY, sáng và tối – Sử dụng bình xịt

- Sử dụng hàng ngày: 2 nhát xịt vào buổi sáng và 2 nhát xịt vào buổi tối.
- Súc miệng bằng nước sau 2 lần hít để tránh nhiễm nấm.

Bước 1

Bỏ nắp đầu ngậm. Kiểm tra đầu ngậm xem có dị vật và loại bỏ chúng trước khi sử dụng.



Bước 2

Lắc kỹ bình xịt trước mỗi lần xịt.



Thở ra thật mạnh



Đặt đầu ngậm vào trong miệng và ngậm kín môi



Bắt đầu hít vào thật sâu và từ từ trong khi xịt 1 nhát. Tiếp tục hít vào đến khi không thể.



Nín thở lâu nhất có thể, tối đa 10 giây.



Bước 3

Lặp lại bước 2 cho lần hít tiếp theo

Bước 4

Đậy nắp đầu ngậm



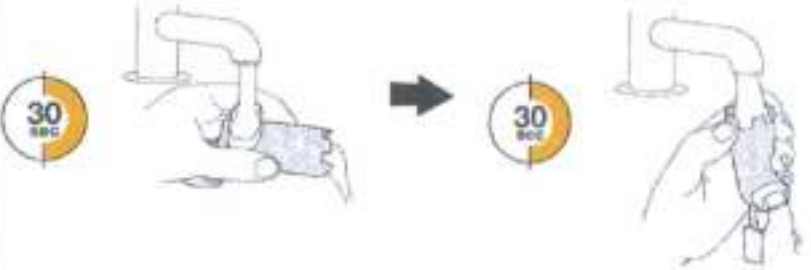

Bước 5


Súc miệng bằng nước. Nhổ bỏ nước. Không nuốt.




- Rửa sạch thiết bị truyền động màu vàng hàng tuần để thuốc không đọng lại và làm tắc đầu ngậm
- Không để bình bị ướt.
- Khởi động bình xịt lại sau khi rửa sạch.

Rửa bước 1	Rửa bước 2
Tháo bình thuốc và đặt sang một bên. Không để bình bị ướt.	Tháo nắp đầu ngậm.
	

Rửa bước 3	Rửa bước 4
Cho nước ấm chảy qua đầu ngậm trong 30 giây và sau đó cho qua đầu thiết bị truyền động trong 30 giây. Rửa sạch trong tổng cộng 60 giây.	Lắc để loại bỏ càng nhiều nước càng tốt
	 <p>Không lau khô bằng khăn hoặc khăn giấy.</p>

Rửa bước 5	Rửa bước 6
Nhìn vào trong bộ phận truyền động và đầu ngậm để kiểm tra thuốc tích tụ lại. Nếu có, hãy lặp lại các bước rửa sạch từ 3 đến 5.	Phơi khô trong không khí, tốt nhất là để qua đêm. Không lắp ống trở lại thiết bị truyền động nếu vẫn còn ướt.
	

Rửa bước 7	Rửa bước 8
<p data-bbox="178 275 794 387">Khi dụng cụ khô, đặt nắp đầu ngậm vào trước, sau đó ấn nhẹ bình thuốc xuống bộ truyền động.</p> 	<p data-bbox="817 275 1425 349">Khởi động lại ống thuốc bằng cách xịt thử 2 lần, lắc trước mỗi lần xịt thử.</p> <div data-bbox="850 383 1098 533" style="background-color: #f4a460; border-radius: 10px; padding: 5px; text-align: center;"><p data-bbox="895 416 1058 495">Lắc và xịt thử x 2 lần</p></div>

