

**RESOLUCIÓN No. 2024033379 DE 18 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

**ANTECEDENTES**

Que mediante radicado No. 20211254583 del 30/11/2021, la doctora Rubby Esperanza Aristizábal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Bogotá D.C., solicita concesión del Registro Sanitario para el producto BREZTRI® AEROSPHERE, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Bogotá D.C., de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir e inserto.
- Solicitud de registro sanitario

Que mediante auto No. 2023005870 del 29/06/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: Información farmacológica, BPM, Composición del producto, Especificaciones de calidad de materias primas, Especificaciones de calidad de producto terminado, Estudios de Estabilidad y Artes.

Que mediante radicado No. 20231210920 de 09/08/2023, la interesada, allegó a este instituto la respuesta al mencionado auto dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante anexo al expediente con radicado No. 20231269386 de 18/10/2023, la interesada, allega información farmacológica relacionada con estudios clínicos.

Que mediante anexo al expediente con radicado No. 20241113023 del 08/05/2024, la interesada allega inserto e IPP ajustados a concepto de la Comisión Revisora.

**CONSIDERACIONES DEL DESPACHO**

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20211254583 del 30/11/2021, como Respuesta de Auto Radicado No. 20231210920 de 09/08/2023 y demás anexos al expediente, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública"*, contempló en su Artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 03 de 2024 SEM Numeral 3.1.4.2, recomendó aprobar la evaluación farmacológica y ajustar la información para prescribir y el inserto para el producto de la referencia y ratifica dicha aprobación en Acta 07 de 2024 SEM Numeral 3.1.4.1.

Que mediante documento No. 2022\_HPFR\_052 de 03/02/2022 de 03/02/2022, la Autoridad sanitaria de Francia concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION (AZDP) con domicilio en 224 Avenue de la Dordogne, Dunkerque 59640, Francia; como fabricante de medicamentos no estériles, preparaciones presurizadas, con vigencia hasta el 03/02/2025.

Que mediante Resolución No. 2023006299 del 20/02/2023, el INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento SUPPLA S.A. ubicado en 150M delante de la Glorieta de Siberia, Vía Cota Bodegas 53-54-55-56 y 57 Cundinamarca; como acondicionador de medicamentos no estériles en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 22/03/2026.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca BREZTRI®, cuyo titular es la Sociedad ASTRAZENECA AB, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta el 14/05/2031.

Que los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20211254583 del 30/11/2021 (folios 670 a 674) para la presentación comercial y Radicado No. 20231210920 de 09/08/2023 (folios 250 a 255) para la presentación muestra médica cumplen con lo establecido en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995 y Decreto 843 de 2016.

Que la información para prescribir e inserto allegados mediante Radicado No. 20241113023 de 08/05/2024 (folios 6 a 47) fueron ajustados conforme lo aprobado por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 03 de 2024 SEM Numeral 3.1.4.2 y la información técnica que en estos se consigna se encuentra soportada y ajustada al registro sanitario.

**RESOLUCIÓN No. 2024033379 DE 18 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Que los estudios de estabilidad del producto allegados mediante radicado No. 20211254583 del 30/11/2021 en el material de envase Inhalador de aluminio y caja de cartón, los cuales soportan un tiempo de vida útil de 30 meses a condiciones de almacenamiento de  $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75 \pm 5\%$  HR.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, previo estudio técnico y legal de la documentación allegada por el interesado, con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto Ley 2106 de 2019, y demás normas que los modifican, junto con la Norma Farmacológica No. 16.3.0.0.N20

**RESUELVE**

**ARTICULO PRIMERO: APROBAR** la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto BREZTRI® AEROSPHERE a favor de ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Bogotá D.C., conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta 03 de 2024 SEM Numeral 3.1.4.2 y Acta 07 de 2024 SEM Numeral 3.1.4.1

**ARTICULO SEGUNDO.-** Conceder REGISTRO SANITARIO al  
**PRODUCTO:** BREZTRI® AEROSPHERE  
**REGISTRO SANITARIO No.:** INVIMA 2024M-0021557  
**TIPO DE REGISTRO:** IMPORTAR Y VENDER  
**TITULAR(ES):** ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Avenida Carrera 9 No. 101-67, Oficina 601, Bogotá D.C.  
**FABRICANTE(S):** ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION (AZDP) con domicilio en 224 Avenue de la Dordogne, Dunkerque 59640, Francia  
**IMPORTADOR(ES):** ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Avenida Carrera 9 No. 101-67, Oficina 601, Bogotá D.C.  
**ACONDICIONADOR(ES):** SUPPLA S.A. ubicado en 150M delante de la Glorieta de Siberia, Vía Cota Bodegas 53-54-55-56 y 57 Cundinamarca  
**VENTA:** CON FORMULA FACULTATIVA  
**FORMA FARMACEUTICA:** SUSPENSIÓN PARA IHALACIÓN  
**VIA ADMINISTRACIÓN:** BUCAL  
**PRINCIPIOS ACTIVOS:** Cada dosis contiene BUDESONIDA 160 mcg, BROMURO DE GLICOPIRRONIO 9.0 mcg equivalentes a GLICOPIRRONIO 7.2 mcg, FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 5.0 mcg equivalentes a Formoterol Fumarato 4.8 mcg  
**PRESENT. COMERCIAL:** Inhalador en aluminio con dispositivos medidor de dosis conteniendo 120 dosis  
**PRESENT. M. MÉDICA:** Inhalador en aluminio con dispositivos medidor de dosis conteniendo 120 dosis  
Inhalador en aluminio con dispositivos medidor de dosis conteniendo 28 dosis  
**INDICACIONES:** Tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticosteroide inhalado a dosis media y un agonista beta2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada.  
**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.  
**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** Deterioro de la enfermedad  
Si los pacientes encuentran que el tratamiento es ineficaz, a pesar de tomar la dosis más alta recomendada de BREZTRI® AEROSPHERE, se debe buscar atención médica. El deterioro repentino y progresivo del control de la EPOC es potencialmente mortal y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. En esta situación, debe considerarse la necesidad de aumentar el tratamiento, como con un curso de corticosteroides orales o un tratamiento con antibióticos si hay una infección.  
Transferencia desde la terapia oral  
Es necesario tener especial cuidado en los pacientes que son transferidos desde los esteroides orales, ya que pueden seguir presentando riesgo de deterioro de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han necesitado tratamiento con corticosteroides en dosis altas o un tratamiento prolongado con la dosis máxima recomendada de corticosteroides inhalados también pueden presentar este riesgo. Estos pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se ven expuestos a un estrés intenso. Durante los periodos de estrés o ante una cirugía programada, se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos adicionales.  
Broncoespasmo paradójico  
Al igual que con otros medicamentos inhalados, la administración de BREZTRI® AEROSPHERE puede provocar un broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento con BREZTRI® AEROSPHERE y se deben considerar otros tratamientos.

**RESOLUCIÓN No. 2024033379 DE 18 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

No es para uso agudo

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

Efectos cardiovasculares

Como en el caso de todos agonistas Beta-2, se debe tener precaución en pacientes con tirotoxicosis y en pacientes con un trastorno cardiovascular severo, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con una prolongación del intervalo QTc.

Efectos sistémicos

Pueden producirse efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, sobre todo con dosis altas prescritas durante períodos prolongados.

Estos efectos son mucho menos probables con los tratamientos con corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen el síndrome de Cushing, rasgos cushingnoides, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Hay que tener en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, sobre todo en los pacientes tratados con dosis altas durante períodos prolongados y que presentan factores de riesgo coexistentes de osteoporosis. Estudios a largo plazo con budesonida inhalada en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida) no han mostrado efectos significativos sobre la densidad mineral ósea.

Hipopotasemia e hiperglicemia

En un ensayo clínico de 24 semanas que incluyó un estudio de extensión de seguridad de 28 semanas, y en un estudio de 52 semanas que evaluaron BREZTRI® AEROSPHERE en pacientes con EPOC, no hubo evidencia de que el tratamiento tuviera un efecto sobre el potasio. Pueden observarse efectos metabólicos de hiperglicemia e hipopotasemia con dosis altas de agonistas beta2 adrenérgicos. El descenso del potasio sérico suele ser transitorio y no requiere suplementación.

Actividad anticolinérgica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática severa, BREZTRI® AEROSPHERE solo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el posible riesgo.

Neumonía

Los médicos deben permanecer atentos ante la posible aparición de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones pueden solaparse con los síntomas de las exacerbaciones de la EPOC.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Resumen del perfil de seguridad

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

La evaluación de seguridad del programa pivotal para BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0 incluyó a 639 pacientes con EPOC en un ensayo sobre la función pulmonar de 24 semanas, y un estudio de extensión de seguridad a largo plazo de 28 semanas, y 2.144 pacientes en un ensayo sobre exacerbaciones de 52 semanas. Además, 2.137 pacientes del ensayo sobre exacerbaciones de 52 semanas recibieron BGF MDI 80/7,2/5,0.

Resumen en forma de tabla de las reacciones adversas

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

**RESOLUCIÓN No. 2024033379 DE 18 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Tabla 1: Reacciones adversas a los medicamentos por frecuencia y según la clasificación por órganos y sistemas (SOC)

Frecuencia	SOC	Término MedDRA
Frecuentes ≥1% a <10%	<i>Infecciones e infestaciones:</i>	Candidiasis oral Neumonía
	<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hiperglicemia
	<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansiedad, insomnio
	<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza
	<i>Trastornos cardíacos</i>	Palpitaciones
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disfonía, tos
	<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas
	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Infección del tracto urinario
	<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Espasmos musculares
	Poco frecuentes ≥0.1% a <1%	<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, agitación, inquietud, nerviosismo
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Tembor, mareos
<i>Trastornos cardíacos</i>		Angina de pecho, taquicardia, arritmias cardíacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Irritación faríngea, broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Boca seca
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Equimosis
Muy raras <0,01%	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Retención urinaria
	<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor torácico
	<i>Trastornos endocrinos:</i>	Signos o síntomas producidos por los efectos sistémicos de los glucocorticoides, p. ej., hipofunción de la glándula suprarrenal
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Conducta anormal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas  
Neumonía

En KRONOS (ver la sección 5.1), la incidencia de neumonía confirmada fue del 1,9% con BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0, del 1,9% con budesonida y formoterol fumarato dihidrato [BFF MDI 160/5,0 mcg], y del 1,6% con glicopirronio y formoterol fumarato dihidrato [GFF MDI 7,2/5,0 mcg].

En ETHOS (ver la sección 5.1), la incidencia de neumonía confirmada fue del 4,2% con BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0, del 3,5% con BGF MDI 80/7,2/5, del 4,5% con BFF MDI 160/5,0 mcg y del 2,3% con GFF MDI 7,2/5,0 mcg.

**INTERACCIONES:**

No se han realizado estudios formales de interacciones de otros medicamentos con BREZTRI® AEROSPHERE.  
Medicamentos para la EPOC

**RESOLUCIÓN No. 2024033379 DE 18 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

No se ha estudiado y no se recomienda la administración concomitante de BREZTRI® AEROSPHERE con otros medicamentos anticolinérgicos y/o con agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada.

**Interacciones metabólicas**

El metabolismo de la budesonida está mediado principalmente por el CYP3A4. Cabe esperar que el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH y productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos adversos sistémicos. Esto tiene una importancia clínica limitada en el caso del tratamiento a corto plazo (1-2 semanas), pero debe tenerse en cuenta durante el tratamiento a largo plazo con un inhibidor potente del CYP3A4.

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones medicamentosas que afecten a los mecanismos de excreción renal. In vitro, el glicopirronio es un sustrato para los transportadores renales OCT2 y MATE1/2K. El efecto de la cimetidina, un inhibidor sonda OCT2 y MATE1, sobre la disposición del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de su exposición sistémica total (AUC<sub>0-t</sub>) del 22%, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 23%, debido a la administración concomitante de cimetidina.

El formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes. La budesonida y el glicopirronio no inhiben ni inducen las enzimas del CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes.

**Hipopotasemia inducida por medicamentos**

El uso concomitante de algunos medicamentos, como los diuréticos no ahorradores de potasio, puede potenciar la posible hipopotasemia inicial. Bloqueadores beta adrenérgicos. Los bloqueadores beta adrenérgicos (incluidos los colirios) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

Otras interacciones farmacodinámicas BREZTRI® AEROSPHERE debe administrarse con precaución a los pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

**Poblaciones especiales**

**Embarazo**

No existen datos adecuados sobre el uso de BREZTRI® AEROSPHERE en mujeres embarazadas. Los datos sobre el uso de budesonida inhalada en más de 2.500 embarazos no indican un aumento del riesgo teratogénico asociado a la budesonida. Los estudios con dosis únicas en humanos revelaron que cantidades muy pequeñas de glicopirronio atravesaban la barrera placentaria. No existen datos adecuados del uso de formoterol o glicopirronio en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con BREZTRI® AEROSPHERE. Se ha demostrado que la budesonida induce toxicidad embrifetal en ratas y conejos, un efecto de clase de los glucocorticoides. Con dosis o niveles de exposición sistémica muy altos, el formoterol provocó pérdidas de implantación, así como disminuciones del peso al nacer y de la supervivencia postnatal inicial, mientras que el glicopirronio no tuvo efectos significativos sobre la reproducción.

BREZTRI® AEROSPHERE solamente se debe administrar durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

**Lactancia**

Un estudio de farmacología clínica se demostró que la budesonida inhalada se excreta en la leche materna.

Sin embargo, no se detectó budesonida en las muestras de sangre de los lactantes. Según los parámetros farmacocinéticos, se estima que la concentración plasmática en el niño es inferior al 0,17% de la concentración plasmática materna. Por lo tanto, no se prevé la aparición de efectos debidos a la budesonida en niños lactantes cuyas madres estén recibiendo dosis terapéuticas de BREZTRI® AEROSPHERE. No se sabe si el glicopirronio o el formoterol se excretan en la leche humana. Se han reportado indicios de transferencia de glicopirronio y formoterol a la leche materna en ratas.

La administración de BREZTRI® AEROSPHERE a mujeres en periodo de lactancia solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el niño.

**Fertilidad**

Los estudios en ratas han demostrado ligeras reducciones de la fertilidad solo con niveles de dosis superiores a la exposición máxima al formoterol en humanos. La budesonida y el glicopirronio de forma individual no causaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas. Es poco probable que BREZTRI® AEROSPHERE, administrado a la dosis recomendada, afecte a la fertilidad en seres humanos.

**RESOLUCIÓN No. 2024033379 DE 18 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

**DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:**

Posología y método de administración

La dosis máxima recomendada es de dos inhalaciones de BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0 dos veces al día, por la mañana y por la noche, únicamente por vía oral.

Dosis olvidadas

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

Población pediátrica:

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Método de administración:

Para uso por inhalación oral.

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el prospecto del paciente.

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

Los pacientes que tengan dificultades para coordinar la activación con la inhalación pueden utilizar BREZTRI® AEROSPHERE con un espaciador para garantizar la correcta administración del producto.

**NORMA FARMACOLÓGICA:** 16.3.0.0.N20

**NOTA DE**

**FARMACOVIGILANCIA:**

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**OBSERVACIONES:**

Las contraindicaciones y advertencias, deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

Treinta (30) meses a partir de la fecha de fabricación.

**VIDA UTIL:**

**ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su empaque y envase original.

**EXPEDIENTE No.:**

20217278

**RADICACIÓN No.:**

20211254583

**ARTICULO TERCERO: APROBAR** como único diseño los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20211254583 del 30/11/2021 (folios 670 a 674) para la presentación comercial y radicado No. 20231210920 del 09/08/2023 (folios 250 a 255) para la presentación muestra médica autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

**ARTICULO CUARTO: APROBAR** el inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado No. 20241113023 de 08/05/2024 (folios 6 a 47)

**ARTICULO QUINTO:** El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 30, bajo condiciones de

**RESOLUCIÓN No. 2024033379 DE 18 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

temperatura y humedad de (30°C ± 2°C) (75% ± 5%) y estudios de estabilidad acelerada con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (40°C ± 2°C) (75% ± 5%). El titular adquiere el compromiso de presentar los resultados completos de los estudios de estabilidad por envejecimiento natural una vez estos concluyan e implementar en lotes industriales/comerciales los estudios de estabilidad On-going, como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016 y la Resolución 3157 de 2018.

**ARTICULO SEXTO: NOTIFICAR** Por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal y/o Apoderado de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S., el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el director técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

**ARTICULO SÉPTIMO:** La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

**COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

Dada en Bogotá, D.C. a los 18 de Julio de 2024  
**Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.**



**SANDRA MARÍA MONTOYA MUÑOZ**  
**DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**