RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Maizar Diskus 100 microgramas/dose + 50 microgramas/dose Pó para inalação em recipiente unidose
Maizar Diskus 250 microgramas/dose + 50 microgramas/dose Pó para inalação em recipiente unidose
Maizar Diskus 500 microgramas/dose + 50 microgramas/dose Pó para inalação em recipiente unidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose única de Maizar Diskus contém:
50 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato) e 100, 250 ou 500 microgramas de propionato de fluticasona.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada dose administrada contém até 12,5 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação em recipiente unidose.

Dispositivo Diskus em plástico moldado incluindo fita contentora de alumínio com 28 ou 60 alvéolos regularmente espaçados, contendo cada, uma dose de Maizar.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma
Maizar Diskus está indicado no tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista beta-2 de longa duração de ação e corticosteroide inalado):

- em doentes não controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista beta-2 de curta duração de ação inalado, quando necessário.

ou

- em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista beta-2 de longa duração de ação.

Nota: a dosagem de Maizar Diskus 50/100 microgramas não é adequada em adultos e crianças com asma grave.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)
Maizar Diskus está indicado no tratamento sintomático de doentes com DPOC com VEMs <60% (pré-broncodilatador) do previsto normal e antecedentes de exacerbações repetidas, que apresentem sintomas significativos, apesar da terapêutica broncodilatadora regular.

4.2 Posologia e modo de administração

Maizar Diskus destina-se apenas a utilização por via inalatória.

Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, Maizar Diskus tem de ser administrado diariamente, mesmo quando assintomáticos.

Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem de Maizar Diskus que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser alterada apenas por indicação do médico.
Os doentes deverão receber a dosagem de Maizar Diskus que contenha a dose de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. O médico deverá estar informado que, em doentes com asma, o propionato de fluticasona é tão eficaz como outros corticosteroides inalados com, aproximadamente, apenas metade da dose diária, em microgramas. Por exemplo, 100 microgramas de propionato de fluticasona é aproximadamente equivalente a 200 microgramas de dipropionato de beclometasona (contendo CFC) ou budenosida. Caso o doente necessite de doses não referidas no esquema posológico recomendado, deverão ser prescritas as doses adequadas de agonista beta e/ou corticosteroide.

Posologia recomendada:

Asma
Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos:
Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.
ou
Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 250 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.
ou
Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 500 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter o controlo eficaz dos sintomas. Nos casos em que se mantém o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa da associação duas vezes por dia, poderá numa fase seguinte, incluir testar a monoterapia com corticosteroide inalado.

Como alternativa, para os doentes que necessitam de um agonista beta-2 de longa duração de ação, a dose de Maizar Diskus pode ser titulada para uma administração diária se, na opinião do médico, isso for adequado à manutenção do controlo da doença. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia e se o doente apresentar uma história de sintomatologia noturna, essa administração deve ser feita à noite; se o doente apresentar uma história de sintomatologia principalmente durante o dia, a administração deve ser feita de manhã.

Poderá considerar-se utilizar Maizar Diskus a curto prazo, como terapêutica inicial de manutenção em adultos ou adolescentes com asma moderada persistente (definidos como

doentes que apresentam sintomas diários, que utilizam diariamente a medicação de alívio e têm limitações moderadas a graves do fluxo de ar), para os quais, um rápido controlo da asma é essencial. Nestes casos, a dose inicial recomendada é de uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia. Uma vez atingido o controle da asma, o tratamento deve ser revisto e deve ser tido em consideração se os doentes devem passar apenas para um corticosteroide inalado. É importante monitorizar regularmente os doentes à medida que o tratamento vai sendo reduzido.

Na ausência de um ou dois dos critérios de gravidade da doença não foi demonstrado um benefício claro comparativamente à monoterapia de propionato de fluticasona inalado como terapêutica inicial de manutenção. Em geral, os corticosteroides inalados, continuam a ser terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes. Maizar Diskus não se destina ao controlo inicial da asma ligeira. A dosagem de Maizar Diskus 50/100 microgramas não é adequada para adultos e crianças com asma grave; recomenda-se que a dose apropriada de corticosteroide inalado seja estabelecida antes de usar qualquer associação fixa em doentes com asma grave.

População pediátrica de idade igual ou superior a 4 anos:
Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

A dose máxima de propionato de fluticasona aprovada nas crianças e fornecida por Maizar Diskus é de 100 microgramas duas vezes por dia.

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Maizar Diskus em crianças com idade inferior a quatro anos.

DPOC

Adultos:
Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 500 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

Grupos especiais de doentes:
Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso renal. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Maizar Diskus em doentes com compromisso hepático.

Utilização do Diskus:
O dispositivo abre-se e é carregado deslizando a alavanca. O aplicador bocal introduz-se na boca e cerram-se os lábios à sua volta. A dose pode então ser inalada e o dispositivo fechado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deterioração da doença
Maizar Diskus não deve ser utilizado no tratamento dos sintomas agudos da asma, situação que requer um broncodilatador de ação rápida e curta duração. Os doentes deverão ser aconselhados a ter sempre disponível o seu medicamento para alívio no caso de uma crise aguda de asma.

Os doentes não devem começar com Maizar Diskus durante uma exacerbação, ou se têm um agravamento significativo ou um agravamento agudo da asma.

Efeitos adversos relacionados com asma grave e exacerbações podem ocorrer durante o tratamento com Maizar Diskus. Os doentes devem continuar com o tratamento, no entanto deverão consultar o médico se os sintomas de asma continuarem não controlados ou se agravarem após o início com Maizar Diskus.

O aumento da utilização de broncodilatadores de curta duração de ação para o alívio dos sintomas indica deterioração do controlo da doença, pelo que os doentes deverão ser reavaliados por um médico.

A deterioração súbita e progressiva do controlo da asma representa um potencial risco de vida, pelo que o doente deve ser observado pelo médico com urgência. Nestas situações deve considerar-se o aumento da dose de corticosteroides.
Uma vez que os sintomas da asma estejam controlados, pode ser considerada uma redução gradual da dose de Maizar Diskus. É importante monitorizar regularmente os doentes à medida que o tratamento vai sendo reduzido. Deve ser utilizada a dose mínima eficaz de Maizar Diskus (ver secção 4.2).

Em doentes com DPOC com exacerbações, é geralmente indicado o tratamento com corticosteroides sistémicos, devendo os doentes ser instruídos a procurar assistência médica caso os sintomas piorem com Maizar Diskus.

O tratamento com Maizar Diskus não deve ser interrompido bruscamente em doentes com asma devido ao risco de exacerbação. A terapêutica deverá ser ajustada à dose mais baixa sob supervisão médica. Em doentes com DPOC, a cessação da terapêutica poderá estar também associada à descompensação sintomática pelo que deverá ser supervisionada por um médico.

Tal como com toda a medicação inalada que contenha corticosteroides, Maizar Diskus deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar.

Efeitos cardiovasculares
Raramente, quando em doses terapêuticas elevadas, Maizar Diskus pode provocar arritmias cardíacas como, por exemplo, taquicardia supraventricular, extrassístoles e fibrilhação auricular e uma diminuição ligeira e transitória do potássio sérico. Por esta razão, Maizar Diskus deve ser utilizado com precaução em doentes com problemas cardiovasculares graves, arritmia cardíaca, diabetes mellitus, tirotoxicose, hipocaliemia não corrigida ou em doentes predispostos a baixos níveis séricos de potássio.

Hiperglicemia
Foram notificados casos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glucose (ver secção 4.8), pelo que se deve ter em consideração quando se prescreve este medicamento a doentes com história de diabetes mellitus.

Broncospasmo paradoxal
Tal como com outra terapêutica inalada, poderá ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos após administração. Maizar Diskus Diskus deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituir-se terapêutica alternativa.

Excipientes
Maizar Diskus contém até 12,5 miligramas/dose de lactose mono-hidratada. Esta quantidade não causa normalmente problemas nos doentes com intolerância à lactose. O excipiente lactose contém pequenas quantidades de proteínas do leite, o que pode causar reações alérgicas.

Efeitos sistémicos dos corticosteroides
Poderão ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, depressão da função suprarrenal, diminuição da densidade mineral óssea, catarata, glaucoma e mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, que incluem hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (principalmente em crianças) (para informação sobre os efeitos sistémicos dos corticosteroides inalados em crianças e adolescentes, ver abaixo o subtítulo População pediátrica).. É por isso importante que o doente seja observado regularmente e que a dose de corticosteroide inalado seja reduzida à dose mínima que permita manter um controlo eficaz da asma.

O tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteroides inalados pode resultar em depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda. Foram descritos casos muito raros de depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda com doses de propionato de fluticasona entre 500 e menos de 1000 microgramas. As situações que podem, potencialmente, desencadear uma crise adrenérgica aguda incluem trauma, cirurgia, infeção ou redução rápida da dose. Os sintomas apresentados são geralmente vagos e podem incluir anorexia, dor abdominal, perda de peso, fadiga, cefaleias, náuseas, vómitos, hipotensão, diminuição do nível de consciência, hipoglicemia e convulsões. Deverá considerar-se a administração adicional de corticosteroides sistémicos durante períodos de stress ou cirurgia eletiva.

Os benefícios da terapêutica com propionato de fluticasona inalado deverão minimizar a necessidade de esteroides orais, no entanto, os doentes transferidos da terapêutica com esteroides orais ou os doentes que necessitaram anteriormente de doses elevadas de terapêutica corticosteroide de emergência, poderão permanecer em risco de diminuição da reserva suprarrenal, durante um período de tempo considerável. A possibilidade de diminuição residual deve sempre ser considerada em situações de emergência ou eletivas, passíveis de produzirem stress, devendo ser considerado o tratamento corticosteroide apropriado. O grau de depressão suprarrenal poderá requerer o conselho de um médico especialista antes de procedimentos eletivos.

O ritonavir pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Assim, a utilização concomitante deve ser evitada, a menos que o potencial

benefício para o doente seja superior ao risco de ocorrência dos efeitos indesejáveis sistémicos característicos dos corticosteroides. Existe também um risco acrescido de efeitos indesejáveis sistémicos quando se associa o propionato de fluticasona a outros inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).
Pneumonia em doentes com DPOC

Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contento corticosteroides inalados.

Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Interações com inibidores potentes do CYP3A4
O uso concomitante de cetoconazol sistémico aumenta significativamente a exposição sistémica ao salmeterol, o que poderá levar ao aumento da incidência de efeitos sistémicos (p.ex. prolongamento do intervalo QTc e palpitações). O tratamento concomitante com cetoconazol ou outros inibidores potentes do CYP3A4 deve por isso ser evitado, a menos que o benefício seja superior ao potencial aumento do risco de efeitos secundários sistémicos do tratamento com salmeterol (ver secção 4.5).

Perturbações visuais
Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

População Pediátrica
Crianças e adolescentes < 16 anos que tomem doses elevadas de propionato de fluticasona (≥ 1000 microgramas/dia) poderão estar particularmente em risco. Poderão ocorrer efeitos sistémicos, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, depressão da função suprarrenal, crise adrenal aguda e atraso do crescimento em crianças e adolescentes e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, que incluem hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade.

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças em tratamento prolongado com corticosteróides inalados. A dose de corticosteróide inalado deve ser reduzida à dose mínima que permite manter um controlo eficaz da asma.

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devem evitar-se os bloqueadores beta, seletivos e não seletivos, a não ser que haja razões de força maior para a sua utilização.

A administração concomitante de outros fármacos beta-adrenérgicos poderá ter um potencial efeito aditivo.

Propionato de fluticasona
Em circunstâncias normais, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona obtidas após inalação são baixas, devido ao marcado efeito de primeira passagem e elevada depuração sistémica mediada pelo citocromo CYP3A4 no intestino e no fígado. Assim, é pouco provável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona.

Num estudo de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis com propionato de fluticasona intranasal, o ritonavir (um inibidor muito potente do citocromo CYP3A4) 100 mg duas vezes/dia, aumentou várias centenas de vezes as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona, provocando uma redução marcada das concentrações séricas de cortisol. Não existe informação acerca desta interação para o propionato de fluticasona inalado, mas é esperado um acentuado aumento dos níveis plasmáticos de propionato de fluticasona. Foram notificados casos de síndrome de Cushing e depressão suprarrenal. A associação deve ser evitada, a menos que o benefício ultrapasse o risco aumentado para efeitos indesejáveis sistémicos característicos dos corticosteroides.

Num pequeno estudo realizado em voluntários saudáveis, o cetoconazol, um inibidor ligeiramente menos potente do CYP3A, aumentou a exposição do propionato de fluticasona em 150%, após uma única inalação. Isto resultou numa maior redução do cortisol plasmático, comparativamente ao propionato de fluticasona isolado. Também é expectável que o tratamento concomitante com outros inibidores potentes do CYP3A, tais como o itraconazol, e medicamentos que contêm cobicistato, aumente a exposição sistémica do propionato de fluticasona e o risco de efeitos indesejáveis sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

Salmeterol
Inibidores potentes do CYP3A4
A administração concomitante de cetoconazol (400 mg, via oral uma vez por dia) e de salmeterol (50 mcg inalado duas vezes por dia) em 15 indivíduos saudáveis, durante 7 dias, resultou num aumento significativo da exposição plasmática ao salmeterol (1,4 vezes na Cmax e 15 vezes na AUC). Isto pode levar ao aumento da incidência de outros efeitos sistémicos do tratamento com salmeterol (p.ex. prolongamento do intervalo QTc e palpitações) comparativamente à monoterapia com salmeterol ou com cetoconazol (ver secção 4.4).

Não foram observados efeitos clínicos significativos na pressão arterial, frequência cardíaca, glicemia e níveis de potássio no sangue. A administração concomitante de cetoconazol não

aumentou o tempo de semivida de eliminação do salmeterol ou aumentou a acumulação de salmeterol em doses repetidas.

A administração concomitante de cetoconazol deve ser evitada, a não ser que os benefícios sejam superiores ao potencial aumento do risco de efeitos secundários sistémicos do tratamento com salmeterol. É possível que exista um risco de interação similar com outros inibidores potentes do CYP3A4 (p.ex. itraconazol, telitromicina, ritonavir).

Inibidores moderados do CYP3A4
A administração concomitante de eritromicina (500 mg, via oral, três vezes por dia) e de salmeterol (50 mcg, inalado, duas vezes por dia) em 15 indivíduos saudáveis durante 6 dias, resultou num pequeno, mas não estatisticamente significativo, aumento da exposição ao salmeterol (1,4 vezes Cmax e 1,2 vezes AUC). A administração concomitante com eritromicina não foi associada a nenhum efeito adverso grave.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 300-1000 grávidas expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com Maizar. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após administração de agonista dos receptores beta-2 adrenérgicos e glucocorticóides (ver secção 5.3).

A administração de Maizar Diskus durante a gravidez deve ser apenas considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto.

No tratamento da mulher grávida deve ser utilizada a menor dose efetiva de propionato de fluticasona, necessária para manter o controlo adequado da asma.

Amamentação
Desconhece-se se o salmeterol ou propionato de fluticasona/metabolitos são excretados no leite humano.

Estudos revelaram que o salmeterol e o propionato de fluticasona, e os seus metabolitos, são excretados no leite de ratos a amamentar.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção da terapêutica com Maizar Diskus tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade
Não existem dados em humanos. No entanto, nos estudos em animais o salmeterol e o propionato de fluticasona não mostraram efeito na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Como Maizar Diskus contém salmeterol e propionato de fluticasona, poderão esperar-se o tipo e gravidade das reações adversas associadas a cada uma das substâncias. Não há incidência de efeitos adversos adicionais após administração concomitante das duas substâncias.

Descrevem-se seguidamente os efeitos adversos que foram associados ao salmeterol/propionato de fluticasona, classificados por sistema de orgãos e frequência. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).
As frequências foram retiradas de dados dos ensaios clínicos. A incidência com placebo não foi tida em conta.

Classe de Sistema de orgãos	**Efeito adverso**	**Frequência**
Infeções e infestações	Candidíase da boca e garganta	Frequentes
	Pneumonia (em doentes com DPOC)	Frequentes [1,3,5]
	Bronquite	Frequentes [1,3]
	Candidíase esofágica	Raros
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações:	
	Reações de hipersensibilidade cutânea	Pouco frequentes
	Angiodema (principalmente edema facial e edema da orofaríngeo)	Raros
	Sintomas respiratórios (dispneia)	Pouco frequentes
	Sintomas respiratórios (broncospasmo)	Raros
	Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	Raros
Doenças endócrinas	Síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, depressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea	Raros [4]
Doenças do Metabolismo e da Nutrição	Hipocaliemia	Frequentes [3]
	Hiperglicemia	Pouco frequentes [4]
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Pouco frequentes
	Alterações do sono	Pouco frequentes

	Alterações comportamentais incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças) Depressão, agressividade (predominantemente em crianças)	Raros Desconhecidos
Doenças do Sistema Nervoso	Cefaleias Tremor	Muito frequentes [1] Pouco frequentes
Afeções oculares	Cataratas Glaucoma Visão turva	Pouco frequentes Raros [4] Desconhecido [4]
Cardiopatias	Palpitações Taquicardia Arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles) Fibrilhação auricular Angina de peito	Pouco frequentes Pouco frequentes Raros Pouco frequentes Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite Irritação da garganta Rouquidão/disfonia Sinusite Broncospasmo paradoxal	Muito frequentes [2,3] Frequentes Frequentes Frequentes [1,3] Raros [4]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Contusões	Frequentes [1,3]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Cãibras musculares Fraturas traumáticas Artralgia Mialgia	Frequentes Frequentes [1,3] Frequentes Frequentes

[1.] Notificados com frequência com placebo.
[2.] Notificados com muita frequência com placebo.
[3.] Notificados ao longo de 3 anos num estudo da DPOC.
[4.] Ver secção 4.4.
[5.] Ver secção 5.1.

Descrição de reações adversas selecionadas
Foram notificados os efeitos secundários farmacológicos da terapêutica com agonistas beta2, tais como tremor, palpitações e cefaleias, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapêutica regular.

Devido ao componente propionato de fluticasona, em alguns doentes poderá ocorrer rouquidão e candidíase da boca e garganta e, raramente, do esófago. Poderá obter-se alívio da rouquidão e da incidência de candidíase da boca e garganta gargarejando com água após a utilização do medicamento. A candidíase sintomática da boca e garganta pode ser tratada com terapêutica antifúngica tópica, continuando o tratamento com Maizar Diskus.

População pediátrica
Entre os efeitos sistémicos possíveis incluem-se síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, depressão suprarrenal e atraso do crescimento em crianças e adolescentes (ver seção 4.4).
As crianças podem também evidenciar ansiedade, alterações do sono e alterações comportamentais, incluindo hiperatividade e irritabilidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:
http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativos à sobredosagem com Maizar Diskus nos ensaios clínicos, no entanto, apresenta-se seguidamente informação sobre a sobredosagem com ambos os fármacos:

Os sinais e sintomas da sobredosagem com salmeterol são tremor, cefaleias e taquicardia. Os bloqueadores beta cardiosseletivos são o antídoto preferencial, devendo, no entanto, ser utilizados com precaução em doentes com história de broncospasmo. Caso seja necessário interromper a terapêutica com Maizar Diskus devido a sobredosagem do componente agonista beta, deve ser considerada a terapêutica esteroide de substituição adequada. Poderá, também, ocorrer hipocaliemia, devendo ser considerada a reposição de potássio.

Aguda: A inalação aguda de doses de propionato de fluticasona superiores às recomendadas pode conduzir a depressão temporária da função suprarrenal. Não são necessárias medidas de emergência, pois a função suprarrenal recupera em alguns dias, como pode ser verificado pelo doseamento do cortisol plasmático.

Sobredosagem crónica com propionato de fluticasona inalado (ver secção 4.4 risco de depressão suprarrenal): A monitorização da reserva suprarrenal poderá ser necessária. Em caso de sobredosagem com propionato de fluticasona, pode continuar-se o tratamento com Maizar Diskus, a uma dosagem apropriada para o controlo dos sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.1 - Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Agonistas adrenérgicos beta; 5.1.3.1 - Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Anti-inflamatórios. Glucocorticóides, código ATC: R03AK06

Ensaios clínicos com a associação salmeterol/propionato de fluticasona na asma
Um ensaio clínico de 12 meses (Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL), em 3416 doentes adultos e adolescentes com asma persistente, comparou a eficácia e segurança da associação salmeterol/propionato de fluticasona versus corticosteroide inalado (propionato de fluticasona) em monoterapia para determinar se eram atingidos os objetivos de controlo da asma. O tratamento foi ajustado de 12 em 12 semanas até se atingir o "Controlo Total"** ou atingir-se a dose mais elevada do fármaco em estudo. O GOAL demonstrou que mais doentes a serem tratados com a associação salmeterol/propionato de fluticasona atingiram o controlo da asma, comparativamente aos doentes tratados com corticosteroide inalado (CI) em monoterapia e este controlo foi conseguido com uma dose mais baixa de corticosteroide.
O "Bom Controlo"* da asma foi alcançado mais rapidamente com a associação salmeterol/propionato de fluticasona do que com o corticosteroide inalado em monoterapia. O tempo de tratamento para que 50% dos indivíduos atingisse uma primeira semana bem controlada foi de 16 dias para a associação salmeterol/propionato de fluticasona, em comparação com 37 dias para o grupo em monoterapia com corticosteroide inalado. No subgrupo dos asmáticos sem tratamento prévio com esteroides, o tempo de tratamento para atingir uma Semana Bem Controlada foi de 16 dias com a associação salmeterol/propionato de fluticasona, em comparação com 23 dias com monoterapia com corticosteroide inalado.

Os resultados globais do estudo demonstraram:

Percentagem de doentes que alcançaram um "Bom Controlo"* (BC) e "Controlo Total" **(CT) da asma durante 12 meses				
Tratamento pré-estudo	Salmeterol/Propionato de fluticasona		Propionato de fluticasona	
	BC	CT	BC	CT
Sem CI (apenas agonista beta de curta ação)	78%	50%	70%	40%
Dose baixa de CI inalado (≤ 500 microgramas DPB ou equivalente / dia)	75%	44%	60%	28%
Dose média de CI inalado (>500-1000 microgramas DPB ou equivalente / dia)	62%	29%	47%	16%
Resultados combinados dos 3 níveis de tratamento	71%	41%	59%	28%

* "Bom controlo" da asma; 2 ou menos dias com pontuação de sintoma superior a 1 (pontuação de sintoma 1 definido como "sintomas por um curto período de tempo durante o dia"), uso de agonistas beta de curta ação em 2 ou menos dias e 4 ou menos ocasiões/semana,

pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de despertares noturnos, não ocorrência de exacerbações nem de efeitos secundários que requeressem alteração da terapêutica.
** "Controlo Total" da asma; ausência de sintomas, sem utilização de agonistas beta de curta ação, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de despertares noturnos, não ocorrência de exacerbações nem de efeitos secundários que requeressem alteração da terapêutica.

Os resultados deste estudo sugerem que Maizar Diskus 50/100 microgramas, duas vezes por dia, pode ser considerado como terapêutica inicial de manutenção em doentes com asma moderada persistente, para quem um rápido controlo da asma é essencial (ver secção 4.2).

Um estudo com dupla ocultação, aleatorizado, realizado em 318 doentes com asma persistente, com idade igual ou superior a 18 anos, em grupos paralelos, avaliou a segurança e tolerabilidade da administração de duas inalações da associação salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes por dia (dose dupla), durante duas semanas. O estudo demonstrou que a duplicação das inalações de cada dosagem desta associação, durante até 14 dias, resultou num pequeno aumento dos acontecimentos adversos relacionados com os agonistas beta (tremor: 1 doente [1%] vs 0; palpitações: 6 [3%] vs 1 [<1%]; cãibras musculares: 6 [3%] vs 1 [<1%]) e uma incidência similar dos acontecimentos adversos relacionados com os corticosteroides inalados (ex.: candidíase oral: 6 [6%] vs 16 [8%], rouquidão: 2 [2%] vs 4 [2%]) comparativamente a uma inalação duas vezes por dia. O pequeno aumento dos acontecimentos adversos relacionados com os agonistas beta deve ser tido em conta se a duplicação da dose da associação salmeterol/propionato de fluticasona for considerada pelo médico, em doentes adultos que necessitam de terapêutica adicional a curto prazo (até 14 dias) com corticosteroides inalados.

Ensaios Clínicos com a associação salmeterol/propionato de fluticasona na DPOC
O TORCH foi um estudo com a duração de 3 anos para avaliar o efeito do tratamento com a associação salmeterol/propionato de fluticasona (PF) Diskus 50/500 mcg duas vezes por dia, salmeterol Diskus 50 mcg duas vezes por dia, PF Diskus 500 mcg duas vezes por dia, ou placebo, sobre a mortalidade por qualquer causa em doentes com DPOC. Doentes com DPOC com um valor basal (pré-broncodilatador) de VEMs <60% do previsto normal, foram aleatorizados com medicação em dupla ocultação. Durante o estudo, foi permitido que os doentes utilizassem a sua terapêutica habitual para a DPOC com exceção de outros corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa duração de ação e corticosteroides sistémicos a longo prazo. O estado de sobrevivência aos 3 anos foi determinado para todos os doentes, independentemente da interrupção da medicação do estudo. O parâmetro de avaliação primário foi a redução da mortalidade por qualquer causa aos 3 anos para salmeterol/PF vs Placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	Salmeterol/PF 50/500 N = 1533
Mortalidade por qualquer causa aos 3 anos				
Número de mortes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Razão de risco vs Placebo (CIs) valor p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,0521

Razão de risco Seretide 50/500 vs componentes (CIs) valor p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. Valor p não significativo após o ajuste para 2 análises interinas da comparação da eficácia primária de uma análise log-rank segmentada por estado tabágico.

Houve uma tendência para a melhoria na sobrevivência dos indivíduos tratados com salmeterol/PF comparativamente ao placebo durante três anos, contudo, não se atingiu um nível estatístico significativo $p \leq 0,05$.

A percentagem de doentes que morreram durante os 3 anos, devido a causas relacionadas com DPOC, foi de 6,0% para o placebo, 6,1% para o salmeterol, 6,9% para o PF e 4,7% para salmeterol/PF.

A média de exacerbações moderadas a graves por ano foi significativamente reduzida com salmeterol/PF em comparação com o tratamento com salmeterol, PF e com o placebo (taxa média de 0,85 no grupo salmeterol/PF comparativamente a 0,97 no grupo salmeterol, 0,93 no grupo PF e 1,13 no grupo placebo). Isto traduz-se numa redução na taxa de exacerbações moderadas a graves de 25% (IC 95%: 19% a 31%; p<0,001) comparativamente ao placebo, 12% comparativamente ao salmeterol (IC 95%: 5% a 19%; p=0,002) e em 9 % comparativamente ao PF (IC 95%: 1% a 16%; p=0,024).
O Salmeterol e o PF reduziram significativamente as taxas de exacerbações, comparativamente ao placebo, em 15% (IC 95%: 7% a 22%; p<0,001) e 18% (IC 95%: 11% a 24%; p <0,001) respetivamente.

A Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde, como avaliada pelo Questionário Respiratório de St George (SGRQ), foi aumentada por todos os tratamentos ativos em comparação com placebo. O aumento médio para /PF, durante 3 anos, comparativamente a placebo foi -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; p<0,001), comparativamente ao salmeterol foi -2,2 unidades (p<0,001) e comparativamente ao PF foi -1,2 unidades (p=0,017). Uma diminuição de 4 unidades é considerada clinicamente relevante.

A probabilidade estimada para 3 anos de desenvolver pneumonia, notificada como um acontecimento adverso, foi de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para o PF e 19,6 para salmeterol/PF (razão de risco para salmeterol/PF vs placebo: 1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01; p<0,001). Não houve aumento nas mortes relacionadas com pneumonia; as mortes ocorridas durante o tratamento, atribuídas como causa primária à pneumonia, foram 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para PF e 8 para salmeterol/PF. Não houve diferença significativa na probabilidade de fratura óssea (5,1% para placebo, 5,1% para salmeterol, 5,4% para PF e 6,3% para salmeterol/PF; razão de risco para salmeterol/PF vs placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72; p=0,248).

Ensaios clínicos controlados com placebo durante 6 e 12 meses, demonstraram que o uso regular da associação salmeterol/propionato de fluticasona na proporção 50/500 microgramas melhora a função pulmonar e reduz a dificuldade em respirar e o uso de medicação de alívio.

Os estudos SCO40043 e SCO100250 foram aleatorizados, com dupla ocultação, em grupos paralelos, replicados, comparando o efeito de Salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia (dose não aprovada na União Europeia para o tratamento da DPOC) com 50 microgramas de salmeterol duas vezes por dia na taxa anual de exacerbações

moderadas/graves em indivíduos com DPOC com VEMs inferior a 50% do previsto e história de exacerbações. As exacerbações moderadas/graves foram definidas como o agravamento dos sintomas que requeressem tratamento com corticosteroides orais e/ou antibióticos ou hospitalização do doente.

Os ensaios tiveram um período prévio à entrada de 4 semanas, durante o qual todos os indivíduos receberam salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 para padronizar a farmacoterapia da DPOC e estabilizar a doença antes da aleatorização para a medicação em estudo de ocultação durante 52 semanas. Os indivíduos foram aleatorizados 1:1 para salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 (total indivíduos com intenção de tratar n=776) ou salmeterol (total indivíduos com intenção de tratar n=778). Antes da entrada no estudo, os indivíduos suspenderam o uso de medicação prévia para a DPOC exceto broncodilatadores de curta duração de ação. O uso concomitante de broncodilatadores inalados de longa duração de ação (agonista-beta2 e anticolinérgicos) associação oral de ipratrópio/salbutamol, agonistas-beta2 orais e preparações de teofilina não foi permitido durante o período de tratamento. Foram permitidos corticosteroides orais e antibióticos para o tratamento de exacerbações agudas de DPOC de acordo com as orientações específicas para o uso. Os indivíduos utilizaram salbutamol sempre que necessário, durante todo o estudo.

Os resultados dos dois estudos demonstraram que o tratamento com Salmeterol/PF 50/250 resultou numa taxa anual de exacerbações moderadas/graves de DPOC significativamente mais baixa comparativamente com salmeterol (SCO40043: 1,06 e 1,53 por indivíduo por ano, respetivamente, com taxa de 0,70,IC 95%:0,58 a 0,83, p <0,001; SCO100250:1,10 e 1,59 por indivíduo por ano, respetivamente com taxa de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, p <0,001). Os resultados da medição secundária de eficácia (tempo para a primeira exacerbação moderada/grave, taxa anual de exacerbações requerendo corticosteroides orais, e VEMs matinal prévio à administração) foram significativamente favoráveis para Salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia relativamente ao salmeterol. Os perfis de acontecimentos adversos foram similares com exceção de uma maior incidência de pneumonias e efeitos locais conhecidos (candidíase e disfonia), no grupo de Salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia comparativamente ao salmeterol. Os acontecimentos relacionados com a pneumonia foram notificados em 55 (7%) dos indivíduos no grupo de Salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia e 25 (3%) no grupo de salmeterol. O aumento da incidência de notificação de pneumonia com Salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia parece ser similar à incidência notificada após o tratamento com Salmeterol/PF 50/500 microgramas duas vezes por dia no estudo TORCH.

Asma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

O Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) foi um estudo de 28 semanas, realizado nos EUA, que avaliou a segurança do salmeterol em comparação com o placebo adicionado à terapêutica habitual em indivíduos adultos e adolescentes. Apesar de não existirem diferenças significativas no endpoint primário do número combinado de mortes relacionadas com problemas respiratórios e acontecimentos que colocaram a vida em risco relacionados com problemas respiratórios, o estudo demonstrou um aumento significativo nas mortes relacionadas com asma em doentes a receber salmeterol (13 mortes de um total de 13.176 doentes tratados com salmeterol versus 3 mortes de um total de 13.179 doentes em placebo). O estudo não foi desenhado para avaliar o impacto da utilização concomitante de corticosteroides inalados, e apenas 47% dos indíviduos notificaram a utilização de CI na linha de base.

Segurança e eficácia de salmeterol-PF vs PF em monoterapia na asma
Foram realizados dois estudos multicêntricos de 26 semanas para comparar a segurança e a eficácia de salmeterol-PF vs PF em monoterapia, um em indivíduos adultos e adolescentes (ensaio AUSTRI) e o outro em indivíduos pediátricos com 4-11 anos de idade (ensaio VESTRI). Para ambos os estudos, os indivíduos incluídos tinham asma persistente moderada a grave com história de hospitalização relacionada com a asma ou exacerbação da asma no ano anterior. O objetivo primário de cada estudo foi determinar se a adição de um LABA à terapêutica com CI (salmeterol-PF) era não-inferior ao CI (PF) em monoterapia, em termos de risco de acontecimentos graves relacionados com a asma (hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal e morte). Um objetivo secundário de eficácia destes estudos foi avaliar se CI/LABA (salmeterol-PF) era superior à terapêutica com CI (PF) em monoterapia em termos de exacerbação da asma grave (definida como deterioração da asma que requer utilização de corticosteroides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou internamento hospitalar ou ida ao serviço de urgência devido a asma para a qual foram necessários corticosteroides sistémicos).

Um total de 11.679 e 6.208 indivíduos foram aleatorizados e receberam tratamento nos ensaios AUSTRI e VESTRI, respetivamente. Para o objetivo primário de segurança, foi obtida não-inferioridade para ambos os ensaios (ver Tabela abaixo).

Acontecimentos Graves Relacionados com a Asma nos Ensaios AUSTRI e VESTRI de 26 Semanas

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF em monoterapia (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF em monoterapia (n = 3.101)
Objetivo composto (Hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal ou morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Razão de risco Salmeterol-PF/PF (IC 95%)	1,029 (0,638-1,662)^a		1,285 (0,726-2,272)^b	
Morte	0	0	0	0
Hospitalização relacionada com a asma	34	33	27	21
Intubação endotraqueal	0	2	0	0

^a Se a estimativa IC 95% superior resultante para o risco relativo for inferior a 2,0, então foi concluída a não-inferioridade.
^b Se a estimativa IC 95% superior resultante para o risco relativo for inferior a 2,675, então foi concluída a não-inferioridade.

Para o objetivo secundário de eficácia, foi observada nos dois estudos a redução do tempo para a primeira exacerbação de asma para salmeterol-PF relativamente ao PF, no entanto apenas no AUSTRI se atingiu significância estatística:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF em monoterapia (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF em monoterapia (n = 3.101)
Número de indivíduos com uma exacerbação de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Razão de risco Salmeterol-FP/FP (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Medicamentos que contêm propionato de fluticasona utilizados no tratamento da asma durante a gravidez

Foi realizado um estudo de coorte, epidemiológico, retrospetivo e observacional que utilizou registos de saúde eletrónicos do Reino Unido para avaliar o risco de MCMs após a exposição no primeiro trimestre ao PF em monoterapia e a salmeterol-PF inalados relativamente aos CIs que não contêm PF. Não foi incluído nenhum comparador placebo neste estudo.

Dentro do coorte de asma com 5362 gravidezes expostas a CIs no primeiro trimestre, foram identificadas 131 MCMs diagnosticadas; 1612 (30%) foram expostas a PF ou salmeterol-PF, das quais foram identificadas 42 MCMs diagnosticadas. A razão de probabilidade ajustada para MCMs diagnosticadas ao ano 1 foi de 1,1 (IC 95%: 0,5-2,3) para mulheres com asma moderada expostas a PF vs CI não-PF e 1,2 (IC 95%: 0,7 - 2,0) para mulheres com asma considerável a grave. Não foi identificada nenhuma diferença no risco de MCMs após a exposição no primeiro trimestre ao PF em monoterapia vs salmeterol-PF. Os riscos absolutos de MCM nos estadios de gravidade da asma variaram de 2,0 a 2,9 por 100 gravidezes expostas a PF, o que é comparável aos resultados de um estudo com 15.840 gravidezes não expostas a terapêuticas para a asma na Base de Dados de Pesquisa de Prática Clínica (2,8 casos de MCM por 100 gravidezes).

Mecanismo de ação:
Maizar Diskus contém salmeterol e propionato de fluticasona, os quais têm diferentes modos de ação. Descreve-se seguidamente o mecanismo de ação de ambos os fármacos.

Salmeterol:

O salmeterol é um agonista seletivo dos recetores beta-2 adrenérgicos, de longa duração de ação (12 horas), com uma longa cadeia lateral que se liga ao exo-sítio do recetor.

O salmeterol produz uma broncodilatação de duração superior, durante pelo menos 12 horas, comparativamente às doses recomendadas dos agonistas beta-2 convencionais de curta duração de ação.

Propionato de fluticasona:
O propionato de fluticasona administrado por inalação nas doses recomendadas, tem ação anti-inflamatória glucocorticoide nos pulmões, reduzindo os sintomas e exacerbações da asma, sem os efeitos adversos observados com os corticosteroides administrados por via sistémica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do salmeterol e do propionato de fluticasona, administrados em associação por inalação, é semelhante à observada quando os fármacos são administrados separadamente. Assim, a farmacocinética de cada um destes componentes pode ser considerada separadamente.

Salmeterol:
O salmeterol atua localmente no pulmão e, por conseguinte, os níveis plasmáticos não são indicativos dos efeitos terapêuticos. Além disso, a informação disponível sobre a farmacocinética do salmeterol é limitada devido à dificuldade técnica de doseamento do fármaco no plasma, resultante das baixas concentrações plasmáticas (aproximadamente iguais ou inferiores a 200 picogramas/ml) obtidas após inalação de doses terapêuticas.

Propionato de fluticasona:
A biodisponibilidade absoluta de uma dose única de propionato de fluticasona inalado em indivíduos saudáveis varia aproximadamente entre 5-11% da dose nominal, dependendo do dispositivo de inalação utilizado. Em doentes com asma ou DPOC foi observado um menor grau de exposição sistémica ao propionato de fluticasona inalado.

A absorção sistémica ocorre principalmente através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada. O restante da dose inalada poderá ser deglutida, no entanto, a sua contribuição para a exposição sistémica é mínima devido à baixa solubilidade aquosa e metabolização pré-sistémica, resultando numa disponibilidade oral inferior a 1%. A exposição sistémica aumenta de forma linear com o aumento da dose inalada.

A farmacocinética do propionato de fluticasona caracteriza-se pela sua elevada depuração plasmática (1150 ml/min), por um elevado volume de distribuição no estado estacionário (aproximadamente 300 l) e uma semivida terminal de, aproximadamente, 8 horas.

A ligação às proteínas plasmáticas é de 91%.

O propionato de fluticasona é muito rapidamente eliminado da circulação sistémica. A principal via é a metabolização pelo enzima CYP3A4 do citocromo P450, com formação de um metabolito inativo do ácido carboxílico. São também encontrados nas fezes outros metabolitos não identificados.

A depuração renal do propionato de fluticasona é desprezível. Menos de 5% da dose de propionato de fluticasona é excretada na urina, principalmente sob a forma de metabolitos. A maior parte da dose é excretada nas fezes sob a forma de metabolitos ou na forma inalterada.

População pediátrica
Numa análise farmacocinética populacional que utilizou dados de 9 ensaios clínicos controlados com dispositivos diferentes (Diskus, inalador de dose calibrada) que incluiu 350 doentes com asma com idades compreendidas entre os 4 e os 77 anos (174 doentes dos 4 aos 11 anos de idade) foi observada uma exposição sistémica superior ao propionato de

fluticasona após tratamento com Maizar Diskus 50/100 quando comparado ao propionato de fluticasona Diskus 100.

Taxa Geométrica Média [IC 90%] para a comparação entre salmeterol/propionato de fluticasona versus propionato de fluticasona Diskus nas populações Crianças e Adolescentes/Adultos

Tratamento (teste versus ref)	População	AUC	Cmax
Salmeterol/propionato de fluticasona Diskus 50/100 propionato de fluticasona Diskus 100	Crianças (4–11 anos)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol/propionato de fluticasona Diskus 50/100 propionato de fluticasona Diskus 100	Adolescente/Adulto (12 anos)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

O efeito de 21 dias de tratamento com Maizar Inalador 25/50 microgramas (2 inalações duas vezes por dia com ou sem uma câmara expansora) ou Maizar Diskus 50/100 microgramas (1 inalação duas vezes por dia) foi avaliado em 31 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos com asma ligeira. A exposição sistémica ao salmeterol foi idêntica para Maizar Inalador, Maizar Inalador com câmara expansora e para Maizar Diskus (126 pg hr/ml [IC 95%: 70, 225], 103 pg hr/ml [IC 95%: 54, 200] e 110 pg hr/ml [IC 95%: 55, 219], respetivamente). A exposição sistémica ao propionato de fluticasona foi idêntica para Maizar Inalador com câmara expansora (107 pg hr/ml [IC 95%: 45,7, 252,2]) e Maizar Diskus (138 pg hr/ml [IC 95%: 69,3, 273,2]), mas inferior para Maizar Inalador (24 pg hr/ml [IC 95%: 9,6, 60,2]).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A única informação relevante para a utilização segura no ser humano, proveniente dos estudos no animal efetuados com o xinafoato de salmeterol e com o propionato de fluticasona administrados em separado, consistiu na ocorrência de efeitos associados a ações farmacológicas excessivas.

Nos estudos de reprodução em animais, os glucocorticosteroides demonstraram induzir malformações (fenda palatina e malformações ao nível do esqueleto). No entanto, estes resultados experimentais no animal não parecem ser relevantes para ser humano, nas doses recomendadas. Os estudos efetuados no animal com o xinafoato de salmeterol demonstraram toxicidade embriofetal somente a níveis de exposição elevados. Após administração concomitante no rato em doses associadas à indução de anomalias pelos glucocorticoides, observou-se um aumento na incidência de transposição da artéria umbilical e ossificação incompleta do osso occipital. Nem o xinafoato de salmeterol nem o propionato de fluticasona demonstraram qualquer potencial para toxicidade genética.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada (contém proteínas do leite).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a uma temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó para inalação está contido em blisteres dispostos numa base moldada em PVC, coberta por folha laminada. A fita está contida num dispositivo plástico moldado.
Os dispositivos de plástico são acondicionados em cartonagem, contendo:
1 Diskus x 60 doses

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Diskus liberta o pó que é inalado até aos pulmões.
O mostrador de doses no Diskus indica quantas doses ainda contém.
Para instruções de utilização detalhadas ver Folheto Informativo.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.
Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithkline Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 - Arquiparque - Miraflores
1495-131 Algés
Portugal
Tel.: + 351 21 412 95 00
Fax: + 351 21 412 18 57
FI.PT@gsk.com

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Maizar Diskus 100 microgramas/dose + 50 microgramas/dose Pó para inalação em recipiente unidose
N.º de registo: 3600285 - 1 x 60 doses de pó para inalação, 50/100 microgramas/dose, fita termossoldada em dispositivo Diskus

Maizar Diskus 250 microgramas/dose + 50 microgramas/dose Pó para inalação em recipiente unidose

N.º de registo: 3600582 - 1 x 60 doses de pó para inalação, 50/250 microgramas/dose, fita termossoldada em dispositivo Diskus

Maizar Diskus 500 microgramas/dose + 50 microgramas/dose Pó para inalação em recipiente unidose
N.º de registo: 3600889 - 1 x 60 doses de pó para inalação, 50/500 microgramas/dose, fita termossoldada em dispositivo Diskus

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06 de junho de 2001
Data da última renovação: 05 de maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de março de 2024