Vanisto®
Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vanisto®
brometo de umeclidínio

APRESENTAÇÃO
Vanisto® é um pó para inalação por via oral de brometo de umeclidínio acondicionado em um dispositivo plástico (**Ellipta®**) que contém 7 ou 30 doses. O dispositivo **Ellipta®** é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Vanisto® 62,5 microgramas:
Cada inalação de **Vanisto®** fornece uma dose de 55 mcg, isto corresponde a uma dose teórica de 62,5 mcg de umeclidínio.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada dose de **Vanisto®** 62,5 mcg contém:
umeclidínio ..... 62,5 mcg
(equivalente a 74,2 mcg de brometo de umeclidínio)
Excipiente: lactose monoidratada, estearato de magnésio q.s.p. ..... 1 dose

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Vanisto® é indicado no tratamento de manutenção da broncodilatação para alívio dos sintomas associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Vanisto®, em combinação com um corticosteroide inalatório/agonista do receptor beta$_2$-adrenérgico de ação prolongada, é indicado para manutenção da broncodilatação na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O umeclidínio (substância ativa deste medicamento) foi inicialmente estudado em combinação com furoato de fluticasona/vilanterol ou propionato de fluticasona/salmeterol (ver Resultados de Eficácia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A segurança e a eficácia de **Vanisto®** administrado uma vez ao dia foram avaliadas em dois estudos clínicos controlados com placebo em pacientes adultos com diagnóstico clínico de DPOC, um com 12 semanas de duração (AC4115408) e o outro com 24 semanas (DB2113373).

A análise combinada dos estudos de eficácia de fase 3 incluiu 2 estudos de 24 semanas controlados com placebo (DB2113373 e DB2113361), 1 estudo de 12 semanas (AC4115408) e 1 estudo de 24 semanas com comparador ativo (DB2113374).
Na análise combinada dos estudos de eficácia (DB2113361, DB2113373, DB2113374), 46% dos indivíduos estavam em estágio GOLD II, 43% estavam em estágio GOLD III, e 11% estavam em estágio GOLD IV. Nenhum paciente em estágio GOLD I foi incluído. As classificações por estágio GOLD e grau GOLD foram similares dentre dos grupos de tratamento. Com base no histórico de sintomas (pontuação mMRC) e de exacerbação, 88% dos indivíduos se enquadraram na categoria GOLD B e 12% na categoria GOLD D. 31% dos indivíduos apresentaram reversibilidade ao salbutamol, tal como definido por VEF_1 ≥12% e ≥200 mL acima da linha de base pós-broncodilatação. Isso representa 35% dos pacientes com DPOC em estágio GOLD II e 28% dos pacientes em estágio GOLD III/IV. Características de reversibilidade foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

O estudo de segurança em longo prazo (DB2113359) foi em geral semelhante em dados demográficos e características de base aos estudos de eficácia primários, embora nenhum paciente em estágio GOLD IV tenha sido inscrito, uma vez havia preocupação quanto à segurança dos pacientes com DPOC muito grave, que possivelmente receberiam tratamento com placebo durante 52 semanas. 60% dos indivíduos estavam em estágio GOLD II e 39% estavam em estágio GOLD III.

A definição de grupos GOLD A-D não estava disponível no momento em que as análises dos estudos de eficácia primários individuais de **Vanisto®** foram planejadas. Portanto, as análises de subgrupo foram baseadas em estágios GOLD (1-4). Análises adicionais foram realizadas em subgrupos pré-definidos com base na limitação do fluxo respiratório (GOLD 1-2 e GOLD 3-4).

Estudos controlados com placebo
No estudo de 12 semanas, **Vanisto®** demonstrou melhoras significativas, tanto do ponto de vista clínico como do estatístico, nas medidas de função pulmonar (conforme definido pela mudança do VEF_1 pré-dose na Semana 12 com relação ao início do estudo, sendo essa mudança o defecho primário de eficácia), em comparação ao placebo (ver Tabela 1). O efeito broncodilatador de **Vanisto®**, em comparação ao placebo, foi evidente após o primeiro dia de tratamento e se manteve durante o período de tratamento de 12 semanas.

Tabela 1. Desfecho primário de eficácia na Semana 12 (estudo AC4115408)

	VEF_1 pré-dose (L)		
			Diferença com relação ao placebo
	Início do estudo (DP)	Mudança com relação ao início do estudo (EP)	Diferença de Tratamento (IC de 95%) valor de *p*
Estudo AC4115408			
Vanisto® 62,5 mcg 1x/dia (n = 69)	1,26 (0,57)	0,12 (0,03)	0,13 (0,05- 0,20) < 0,001
Placebo (n = 68)	1,21 (0,43)	-0,01 (0,03)	-

Abreviações: IC = intervalo de confiança; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; L = litros; mcg = microgramas; n = número randomizado para tratamento; 1x/dia = uma vez por dia; DP = desvio padrão; EP = erro padrão.

Vanisto® demonstrou melhora estatisticamente significativa na semana 12, em relação ao início do estudo, da média ponderada de VEF_1 durante 0 a 6 horas pós dose, em comparação ao placebo (0,17 L [$p < 0,001$]).

Entre os pacientes que recebiam **Vanisto®**, a porcentagem dos que responderam com mínima diferença clinicamente importante (MCID) ≥1 unidade no escore focal do Índice Transicional de Dispneia (TDI) na Semana 12 foi de 38% (24/64), em comparação a 15% (8/53) com placebo. As chances de ser respondedor TDI *versus* não respondedor foram significativamente superiores do ponto de vista estatístico com **Vanisto®** em comparação ao placebo, na Semana 12 (razão de chances: 3,4 [IC de 95%: 1,3-8,4], $p = 0,009$).

Na variação do escore total do Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ), que avalia a qualidade de vida, **Vanisto®** demonstrou melhoras estatisticamente significativas, em comparação ao placebo, na Semana 12 com relação ao início do estudo (-7,90 unidades) ($p < 0,001$). A porcentagem de pacientes que recebiam **Vanisto®** e responderam com redução ≥4 unidades (MCID) no escore total do SGRQ na Semana 12 foi de 44% (28/63), em comparação a 26% (14/54) com placebo. As chances de ser respondedor SGRQ *versus* não respondedor foram estatisticamente superiores com **Vanisto®**, em comparação ao placebo, na Semana 12 (razão de chances: 2,44 [IC de 95%: 1,08-5,50], $p = 0,032$).

Além disso, os pacientes tratados com **Vanisto®** necessitaram de menos medicação de resgate durante o período de tratamento de 12 semanas do que os tratados com placebo (redução média de 0,7 nebulização por dia, sendo a diferença com relação ao placebo estatisticamente significativa [$p = 0,025$]).

No estudo de 24 semanas, DB2113373, **Vanisto®** demonstrou melhora estatisticamente significativa na função pulmonar (conforme definido pela mudança do VEF_1 pré-dose na Semana 24 com relação ao início do estudo, sendo essa mudança o desfecho primário), em comparação ao placebo (ver *Tabela 2*). Os efeitos broncodilatadores de umeclidínio, em comparação ao placebo, foram evidentes depois do primeiro dia de tratamento e se mantiveram durante o período de tratamento de 24 semanas.

Tabela 2. Desfecho primário de eficácia na Semana 24 (Estudo DB2113373)

	VEF_1 pré-dose (L)		
			Diferença com relação ao placebo
	Início do estudo (DP)	Mudança com relação ao início do estudo (EP)	Diferença de Tratamento (IC de 95%) valor de *p*
Estudo DB2113373			
Vanisto® 62,5 mcg 1x/dia (n = 418)	1,20 (0,49)	0,12 (0,01)	0,12 (0,08- 0,16) < 0,001
Placebo (n = 280)	1,20 (0,47)	0,00 (0,02)	-

Abreviações: IC = intervalo de confiança; VEF_1 = volume expiratório forçado em 1 segundo; L = litros; mcg = microgramas; n = número randomizado para tratamento; 1x/dia = uma vez por dia; DP = desvio padrão; EP = erro padrão.

Vanisto® demonstrou melhora estatisticamente significativa na semana 24, em relação ao início do estudo, da média ponderada de VEF_1 durante 0 a 6 horas depois da dose, em comparação ao placebo (0,15 L [$p < 0,001$]).

Também se demonstrou melhora estatisticamente significativa com **Vanisto®**, em relação ao placebo, no escore focal do TDI na Semana 24 (1,0 unidade) ($p < 0,001$). Entre os pacientes que recebiam **Vanisto®**, a porcentagem dos que responderam com mínima diferença clinicamente importante (MCID) ≥1 unidade no escore focal do TDI na Semana 24 foi de 53% (207/394), em comparação a 41% (106/260) com placebo. As chances de ser respondedor TDI *versus* não respondedor foram estatisticamente superiores com **Vanisto®**, em comparação ao placebo, na Semana 24 (razão de chances: 1,6 [IC de 95%: 1,2-2,3], $p = 0,002$).

Na variação do escore total do Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ), que avalia a qualidade de vida, também se demonstrou melhora estatisticamente significativa com **Vanisto®** em comparação ao placebo na Semana 24, com relação ao início do estudo (-4,69 unidades) ($p \leq 0,001$). Entre os pacientes que recebiam **Vanisto®**, a porcentagem dos que responderam com redução ≥4 unidades (MCID) no escore total do SGRQ na Semana 24 foi de 44% (172/388), em comparação a 34% (86/254) com placebo. As chances de ser respondedor SGRQ *versus* não respondedor foram significativamente superiores com **Vanisto®** em comparação ao placebo, na Semana 24 (razão de chances: 1,6 [IC de 95%: 1,2-2,3], $p = 0,003$).

No estudo DB2113373 em pacientes com DPOC sintomática, onde exacerbações moderadas requerem corticosteroides orais/sistêmicos e/ou antibióticos e exacerbações severas requerem hospitalização, o tratamento com umeclidínio reduziu o risco de uma exacerbação moderada/grave da DPOC em 40% comparado ao placebo (análise do tempo até a primeira exacerbação; Razão de risco: 0,6; IC de 95%: 0,4, 1,0, $p = 0,035$), no qual a maioria dos pacientes não relatou exacerbação moderada (72%) grave (89%) de DPOC nos 12 meses anteriores à triagem. A probabilidade de ocorrência de exacerbação em pacientes tratados com umeclidínio na 24ª semana foi de 8,9% comparada com 13,7% para o placebo. Este estudo não foi especificamente desenhado para avaliar o efeito dos tratamentos nas exacerbações da DPOC e os pacientes eram retirados do estudo se ocorresse uma exacerbação.

Estudos adicionais de eficácia

Em um estudo randomizado, duplo-cego, de 52 semanas (CTT116855, IMPACT) em pacientes adultos com DPOC sintomática e com histórico de 1 ou mais exacerbações moderadas ou graves nos 12 meses anteriores, o tratamento com umeclidínio 62,5 mcg como componente do furoato de fluticasona/ umeclidínio/ vilanterol (FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg) uma vez por dia com um único inalador em comparação com furoato de fluticasona/ vilanterol (FF/VI 100/25 mcg) uma vez por dia com um único inalador, o desfecho primário foi a taxa anual de exacerbações moderadas e graves em indivíduos tratados com FF/UMEC/VI em comparação com FF/VI. A taxa anual média de exacerbações foi 0,91 e 1,07 para FF/UMEC/VI e FF/VI, respectivamente (Razão: 0,85; IC de 95%: 0,80, 0,90; p <0,001), com redução estatisticamente significativa de 15% na taxa anual de exacerbações moderadas/graves.

O tratamento com umeclidínio como componente de FF/UMEC/VI uma vez por dia com um único inalador em comparação com FF/VI uma vez por dia com um único inalador, resultou em uma redução estatisticamente significativa de 14,8% no risco de exacerbação moderada/grave (baseado na análise do tempo até à primeira exacerbação) (Razão de Risco 0,85; IC de 95%: 0,80, 0,91; p <0,001).

Na semana 52, foi observada uma melhora estatisticamente significativa na alteração média dos mínimos quadrados (LS) relativa ao valor da linha de base no VEF_1 pré-dose para umeclidínio como um componente de FF/UMEC/VI comparado ao FF/VI (média da alteração: +94 mL vs. – 3mL; diferença de tratamento: 97 mL; IC de 95%: 85, 109; p <0,001).

Em dois estudos de doze semanas controlados com placebo (200109 e 200110), a adição de **Vanisto®** ao furoato de fluticasona + vilanterol 100/25 mcg uma vez ao dia resultou em melhorias estatisticamente e clinicamente significativas no desfecho primário de VEF_1 no dia 85, quando comparado à combinação de placebo + furoato de fluticasona/vilanterol (124 mL [IC de 95%: 93, 154, p<0,001] e 122 mL [IC de 95%: 91, 152, p<0.001]).

Em dois estudos de doze semanas controlados com placebo (AC4116135 e AC4116136), a adição de **Vanisto®** ao propionato de fluticasona + salmeterol (250/50 mcg) duas vezes ao dia, resultou em melhorias estatisticamente e clinicamente significativas no desfecho primário de VEF_1 no dia 85 quando comparado à combinação de placebo + propionato de fluticasona/salmeterol (147 mL [IC de 95%: 107, 187, p<0,001] e 127 mL [IC de 95%: 89, 164, p<0.001]).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação
O umeclidínio é um antagonista de receptor muscarínico de ação prolongada (também chamado de anticolinérgico). Deriva da quinuclidina, um antagonista do receptor muscarínico com atividade em vários subtipos de receptores colinérgicos. O umeclidínio exerce sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação da acetilcolina com os receptores muscarínicos no músculo liso das vias aéreas. Demonstrou reversibilidade lenta *in vitro* no subtipo de receptor muscarínico humano M3 e ação prolongada *in vivo* quando administrado diretamente nos pulmões em modelos pré-clínicos.

Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo de eficácia clínica de 24 semanas controlado com placebo, a administração de **Vanisto®** aumentou o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) depois da primeira dose no Dia 1, com melhora de 0,07 L aos 15 minutos, em comparação ao placebo ($p < 0,001$). O aumento do VEF_1 de pico nas primeiras 6 horas pós-dose no Dia 1, com relação ao início do estudo, foi de 0,23 L com **Vanisto®**, em comparação a 0,11 L com placebo. O aumento do VEF_1 de pico nas primeiras 6 horas pós-dose na Semana 24, com relação ao início do estudo, foi de 0,23 L com 62,5 mcg de **Vanisto®**, em comparação a 0,10 L com placebo.

Efeitos cardiovasculares
O efeito de 500 mcg de umeclidínio sobre o intervalo QT foi avaliado em um estudo clínico controlado com placebo e moxifloxacino com 103 voluntários saudáveis. Depois de doses repetidas de 500 mcg de umeclidínio uma vez por dia durante dez dias, não se observou prolongamento clinicamente relevante do intervalo QT (corrigido pelo método de Fridericia).

Farmacocinética

Absorção
Depois da administração inalatória de umeclidínio em voluntários saudáveis, a $C_{máx}$ ocorreu em 5 a 15 minutos. A biodisponibilidade absoluta do umeclidínio inalatório foi, em média, de 13% da dose, com contribuição insignificante de absorção oral. Depois da repetição de doses de umeclidínio inalatório, o estado de equilíbrio foi atingido em 7 a 10 dias, com acúmulo de 1,5 a 2 vezes. A exposição sistêmica ao umeclidínio depois da inalação foi proporcional à dose.

Distribuição
Após a administração intravenosa em indivíduos saudáveis, o volume médio de distribuição foi de 86 L. *In vitro*, a ligação às proteínas plasmáticas em plasma humano foi, em média, de 89%.

Metabolismo
Os estudos *in vitro* mostraram que umeclidínio é metabolizado principalmente pela enzima P450 CYP2D6 e constitui um substrato do transportador da glicoproteína P (Pg-p). As vias metabólicas primárias do umeclidínio são oxidativas (hidroxilação, O-desalquilação), seguidas de conjugação (glucuronidação etc.), o que resulta em uma gama de metabólitos com atividade farmacológica reduzida ou para os quais não se estabeleceu a atividade farmacológica. A exposição sistêmica aos metabólitos é baixa.

Interações medicamentosas
O umeclidínio é um substrato do transportador da Pg-p e de CYP2D6. O efeito do verapamil (240 mg uma vez por dia), inibidor do transportador da Pg-p, sobre a farmacocinética do umeclidínio em estado de equilíbrio foi avaliado em voluntários saudáveis. Não se observou efeito do verapamil sobre a $C_{máx}$ do umeclidínio. Constatou-se aumento de aproximadamente 1,4 vez da ASC do umeclidínio. O efeito de um genótipo metabolizador CYP2D6 fraco sobre a farmacocinética do umeclidínio em estado de equilíbrio foi avaliado em voluntários saudáveis (metabolizadores CYP2D6 normais e metabolizadores CYP2D6 fracos). Não se observou nenhuma diferença clinicamente significativa de exposição sistêmica a umeclidínio (500 mcg), depois de doses inalatórias repetidas diariamente, em indivíduos com metabolizadores CYP2D6 normais e fracos.

Eliminação
A depuração (*clearance*) plasmática após administração intravenosa foi de 151 L/h. Após administração intravenosa, aproximadamente 58% da dose radiomarcada administrada (ou 73% da radioatividade recuperada) foi excretada nas fezes 192 horas depois da dose. A eliminação urinária respondeu por 22% da dose radiomarcada administrada por 168 horas (27% da radioatividade recuperada). A excreção do material relacionado à droga nas fezes após administração intravenosa indicou secreção para a bile. Na administração oral a indivíduos saudáveis do sexo masculino, a radioatividade total foi excretada essencialmente nas fezes (92% da dose radiomarcada administrada ou 99% da radioatividade recuperada) em 168 horas pós-dose. Menos de 1% da dose administrada por via oral (1% de radioatividade recuperada) foi excretada na urina, o que sugere absorção insignificante depois de administração oral. A meia-vida plasmática do umeclidínio após doses inalatórias administradas por 10 dias alcançou em média 19 horas, sendo uma proporção de 3% a 4% do fármaco em estado de equilíbrio excretada de forma inalterada na urina.

Populações de pacientes especiais

Idosos
A análise farmacocinética da população mostrou que a farmacocinética de **Vanisto®** é similar entre pacientes com DPOC de 65 anos de idade ou mais e nos que têm menos de 65 anos.

Insuficiência renal
Não se evidenciou aumento de exposição sistêmica ao umeclidínio ($C_{máx}$ e ASC) em indivíduos com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min). Também não houve evidência de alteração na ligação a proteínas entre indivíduos com insuficiência renal grave e voluntários saudáveis.

Insuficiência hepática
Não se demonstrou evidência de aumento de exposição sistêmica ao umeclidínio ($C_{máx}$ e ASC) em indivíduos com insuficiência hepática moderada (classe B de *Child-Pugh*). Também não houve evidência de alteração na ligação a proteínas entre indivíduos com insuficiência hepática moderada e voluntários saudáveis. O uso de umeclidínio em indivíduos com insuficiência hepática grave não foi avaliado.

Outras populações

Uma análise farmacocinética da população demonstrou que não é necessário nenhum ajuste de dosagem de umeclidínio com base nos efeitos relacionados à idade, raça, sexo, uso de corticosteroides inalatórios ou peso. Um estudo sobre os metabolizadores fracos de CYP2D6 não apresentou evidências de efeito clinicamente significativo de polimorfismo genético de CYP2D6 na exposição sistêmica ao umeclidínio.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Vanisto® é contraindicado a pacientes com alergia grave à proteína do leite que tenham demonstrado hipersensibilidade ao brometo de umeclidínio ou a qualquer componente da fórmula (ver o item Composição).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à proteína do leite.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exacerbação
Vanisto® destina-se ao tratamento de manutenção da DPOC. Não deve ser usado para alívio de sintomas agudos, ou seja, como terapia de resgate para tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. Os sintomas agudos devem ser tratados com um broncodilatador inalatório de curta ação. O aumento do uso de broncodilatadores de curta duração para aliviar sintomas indica a deterioração do controle e os pacientes devem ser examinados novamente por um médico.

Broncoespasmo paradoxal
Como ocorre com outras terapias inalatórias, a administração de **Vanisto®** pode produzir broncoespasmo paradoxal, que por sua vez pode trazer risco à vida. Deve-se descontinuar o tratamento com **Vanisto®** se ocorrer broncoespasmo paradoxal, instituindo-se, se necessário, tratamento alternativo.

Efeitos cardiosvasculares
Efeitos cardiovasculares tais como arritmia cardíaca, fibrilação atrial e taquicardia, podem ser observados após a administração de antagonistas de receptores muscarínicos, entre eles **Vanisto®**. Portanto, **Vanisto®** deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios cardiovasculares graves, em especial arritmias cardíacas.

Atividade antimuscarínica
Devido à sua atividade antimuscarínica, **Vanisto®** deve ser usado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo estreito ou retenção urinária.

Gravidez e lactação
Fertilidade
Não existem dados sobre os efeitos de **Vanisto®** sobre a fertilidade humana. Os estudos com animais não demonstram efeitos desse produto sobre a fertilidade.

Gravidez
Os dados sobre o uso de **Vanisto®** em mulheres grávidas são limitados. Estudos em animais não demonstraram efeitos nocivos diretos nem indiretos relativos à toxicidade reprodutiva.

Vanisto® somente deve ser usado durante a gravidez se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Não se tem conhecimento se o umeclidínio é excretado no leite humano. Não se pode, portanto, excluir o risco da exposição dos recém-nascidos ou dos bebês durante a amamentação.
Deve-se avaliar a descontinuação da amamentação ou da terapia com **Vanisto®** levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e do tratamento para a mulher.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Não existem estudos que tenham investigado o efeito de **Vanisto®** sobre a capacidade de realizar tarefas que requeiram julgamento, habilidades motoras ou cognitivas. Não seria previsto um efeito prejudicial sobre tais atividades, a partir da farmacologia do umeclidínio.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/dose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Dados de segurança pré-clínica
Em estudos não clínicos com umeclidínio, os achados foram aqueles tipicamente associados à farmacologia primária dos antagonistas de receptores muscarínicos e/ou à irritação local.

Carcinogênese/mutagênese
O umeclidínio não foi genotóxico em uma série padrão de estudos e não foi carcinogênico em estudos de inalação por toda a vida de camundongos ou ratos. Com base na ASC, nos camundongos, as exposições a 62,5 mcg de umeclidínio foram ≥ 26 vezes a exposição clínica humana; nos ratos, ≥ 22 vezes.

Toxicologia reprodutiva
O umeclidínio não causou nenhum evento adverso sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos.
O umeclidínio não foi teratogênico em ratos nem em coelhos. Em um estudo pré e pós-natal, a administração subcutânea de umeclidínio em ratos resultou em menor ganho de peso pela mãe, bem como em menor consumo de alimentos e peso corporal ligeiramente menor nos filhotes confinados antes do desmame, com a dose de 180 mcg/kg/dia (aproximadamente 80 vezes a exposição clínica humana a 62,5 mcg de umeclidínio, com base na ASC).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Os dados clínicos disponíveis não revelaram interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Medicamentos que podem interagir com **Vanisto®**:
- Outros medicamentos que contém um antagonista muscarínico de curta ou longa duração (por exemplo, ipratrópio, tiotrópio, glicopirrônio). Consulte seu médico ou farmacêutico se algum medicamento que você utiliza contém um antagonista muscarínico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Cuidados de armazenamento
O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/características organolépticas
O inalador plástico **Ellipta®** é um dispositivo cinza, um bocal com tampa protetora verde-claro e um contador de doses, acondicionado em uma bandeja de alumínio que contém um dessecante. A bandeja é vedada com tampa metálica destacável.
O inalador contém um mecanismo de strip com blister duplo com 7 ou 30 doses distribuídos de maneira regular, cada um contendo um pó branco.

Após aberto, válido por 6 semanas.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Vanisto® destina-se exclusivamente à inalação por via oral.
Vanisto® deve ser administrado uma vez por dia e no mesmo horário

Adultos
A dose recomendada de **Vanisto®** é de uma inalação uma vez por dia.

Crianças
O uso em pacientes com idade inferior a 18 anos não é relevante, considerando-se a indicação deste produto.

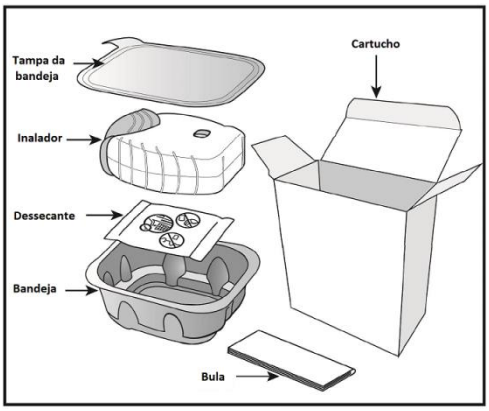
Idosos
Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com mais de 65 anos.

Insuficiência renal
Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

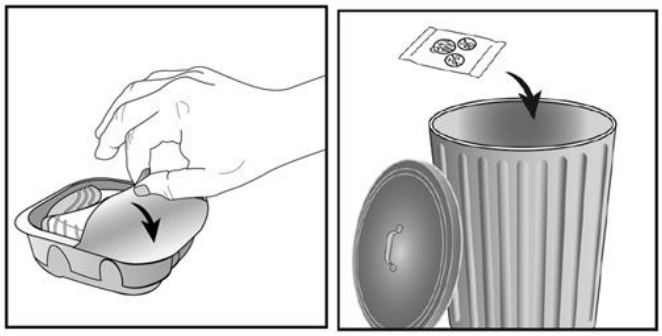
Insuficiência hepática
Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso de **Vanisto®** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Modo de uso
Quando utilizar o inalador **Ellipta®** pela primeira vez, não é necessário verificar se esse dispositivo está funcionando corretamente e não é preciso prepará-lo especialmente para uso. Deve-se apenas seguir as instruções, passo a passo, a seguir.

O cartucho de **Vanisto®** contém:



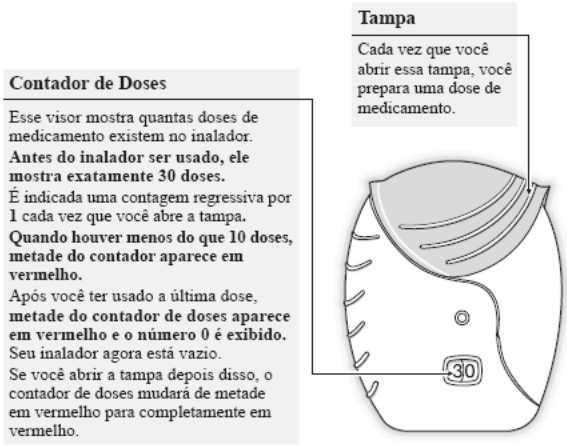
O inalador é fornecido em uma bandeja que contém um dessecante, cuja função é reduzir a umidade. Deve-se descartar esse dessecante. Não se deve ingerir nem inalar esse material.



Quando o inalador é retirado da bandeja selada, estará na posição "fechado". Não abra até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Anote a "data de descarte" no rótulo do inalador. A data de descarte é seis semanas após a data de abertura da bandeja. Após essa data o inalador não deverá ser utilizado.

As instruções apresentadas a seguir para o inalador **Ellipta®** com 30 doses também se aplicam ao dispositivo com 7 doses.

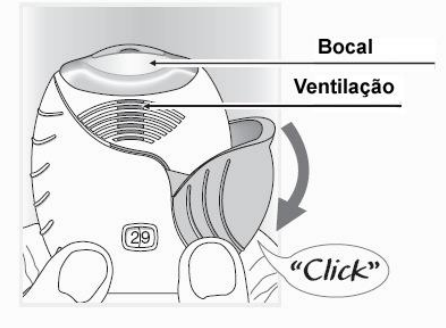
a) Ler antes de iniciar a inalação.
Se a tampa for aberta e fechada sem que o medicamento seja inalado, a dose será perdida.
A dose perdida será mantida com segurança dentro do inalador, porém não estará mais disponível para uso.
Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.



b) Preparar uma dose

A tampa só deve ser aberta quando você estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador.

- Deslize a tampa completamente para baixo até você ouvir um clique.



O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar isso, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.

- Se o contador de doses não realizar a contagem regressiva quando você ouvir o clique, o inalador não fornecerá o medicamento. Leve o inalador para o farmacêutico para aconselhamento.
- Não agite o inalador em momento nenhum.

c) Como inalar o medicamento:

- Segurando o inalador longe da boca, expire confortavelmente o máximo que puder. Não expire dentro do inalador.
- Coloque o bocal entre os lábios e feche-os firmemente ao redor do bocal. Não bloqueie a ventilação com os dedos.



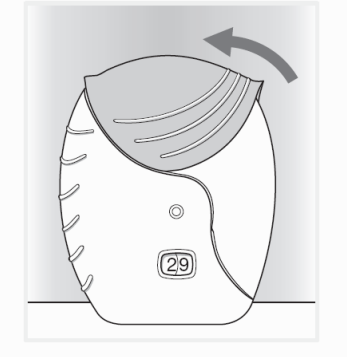
Seus lábios se ajustam sobre o formato arredondado do bocal para inalação.

- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure essa inspiração por pelo menos 3 ou 4 segundos.
- Remova o inalador **Ellipta®** da boca.
- Expire lenta e suavemente.

O paciente poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento, mesmo quando usar o inalador **Ellipta®** corretamente.

Caso deseje limpar o bocal, use um pano seco antes de fechar a tampa.

d) Feche o inalador:



- Deslize a tampa para cima até fechar o bocal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos
Uma vez que os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, as taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas à taxas de estudos clínicos de um outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Nos 8 estudos clínicos conduzidos para suportar o registro de **Vanisto®**, um total de 1.663 indivíduos com DPOC (média de idade: 62,7 anos; 89% brancos; 65% homens em todos os grupos de tratamento, incluindo placebo) receberam pelo menos uma dose inalatória de umeclidínio nas doses de 62,5 ou 125 mcg. Nos 4 estudos clínicos de eficácia randomizados, duplo-cego, placebo ou ativo-controlados, 1.185 indivíduos receberam umeclidínio por até 24 semanas, dos quais 487 indivíduos receberam a dose recomendada de umeclidínio 62,5 mcg. Em um estudo de segurança de longo prazo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, 227 indivíduos receberam umeclidínio 125 mcg por até 52 semanas.
A incidência de reações adversas associadas com **Vanisto®** na Tabela 1 baseia-se em 2 estudos de eficácia placebo-controlado, um de 12 semanas e outro de 24 semanas.

Tabela 1: Reações adversas com Vanisto® com incidência ≥1% e mais comuns que placebo em indivíduos com DPOC

Reação Adversa	Vanisto® (n=487) %	Placebo (n=348) %
Nasofaringite	8%	7%
Infecção do trato respiratório superior	5%	4%
Faringite	1%	<1%
Infecção viral do trato respiratório superior	1%	<1%
Tosse	3%	2%
Artralgia	2%	1%
Mialgia	1%	<1%
Dor abdominal superior	1%	<1%
Dor de dente	1%	<1%
Contusão	1%	<1%
Taquicardia	1%	<1%

Outras reações adversas com **Vanisto®** observadas com uma incidência menor que 1% mas mais comum que o placebo incluíram fibrilação atrial.

Em um estudo de segurança de longo prazo, 336 indivíduos (n=227 umeclidínio 125 mcg, n=109 placebo) foram tratados por até 52 semanas com umeclidínio 125 mcg ou placebo. As características de linha de base e demográficas do estudo de segurança de longo prazo foram similares às dos estudos de eficácia descritos anteriormente. As reações adversas que ocorreram com uma frequência maior ou igual a 1% em indivíduos recebendo umeclidínio 125 mcg que excederam à do placebo neste estudo foram: nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, infecção urinária, faringite, pneumonia, infecção do trato respiratório inferior, rinite, taquicardia supraventricular, extrassístole supraventricular, taquicardia sinusal, ritmo idioventricular, cefaleia, tontura, cefaleia sinusal, tosse, dor nas costas, artralgia, dor nas extremidades, dor no pescoço, mialgia, náusea, dispepsia, diarreia, exantema, depressão e vertigem.

Dados pós-comercialização
Reações comuns (>1/100 e ≤1/10):
- disgeusia;

Reações incomuns (>1/1.000 e ≤1/100):
- reações de hipersensibilidade, incluindo *rash*, urticaria e prurido;

Reações raras (>1/10.000 e ≤1/1000):
- reações de hipersensibilidade, como anafilaxia e angioedema;
- visão turva, dor ocular, glaucoma;
- retenção urinária e disúria;
- disfonia, dor orofaríngea.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não há dados disponíveis de estudos clínicos relacionados à superdosagem de **Vanisto®**.

Sinais e sintomas
É provável que a superdosagem de **Vanisto®** produza sinais e sintomas relacionados com os efeitos adversos conhecidos dos antagonistas muscarínicos inalatórios (como boca seca, perturbações da acomodação visual e taquicardia).

Tratamento
Em caso de superdosagem, o paciente deve ser tratado com medidas de suporte e monitoramento adequado quando necessário.
Deve-se instituir controle complementar quando houver indicação clínica ou quando recomendado pelo centro nacional de intoxicações local, quando disponível.

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

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0107.0323

Produzido por: Glaxo Operations UK Limited.
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

L2244_vanisto_po_inal_GDS11_IPI12

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/10/2025.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR GSK
0800 701 22 33
br.gsk.com/pt-br/fale-conosco

Vanisto®

Modelo de texto de bula – Paciente

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vanisto®
brometo de umeclidínio

APRESENTAÇÃO

Vanisto® é um pó para inalação por via oral de brometo de umeclidínio acondicionado em um dispositivo plástico (**Ellipta®**) que contém 7 ou 30 doses. O dispositivo **Ellipta®** é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Vanisto® 62,5 microgramas:

Cada inalação de **Vanisto®** fornece uma dose de 55 mcg, isto corresponde a uma dose teórica de 62,5 mcg de umeclidínio.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada dose de **Vanisto®** 62,5 mcg contém:
umeclidínio ..... 62,5 mcg
(equivalente a 74,2 mcg de brometo de umeclidínio)
Excipiente: lactose monoidratada, estearato de magnésio q.s.p. ..... 1 dose

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Vanisto® é indicado no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Pode ser utilizado sozinho ou em combinação com outros medicamentos inalatórios contendo um corticosteroide inalatório e um agonista seletivo do receptor beta$_2$-adrenérgico de ação prolongada, por exemplo, furoato de fluticasona/vilanterol ou propionato de fluticasona/salmeterol.
Na DPOC, as vias aéreas ficam inflamadas e espessas, em geral devido ao tabagismo. É uma doença crônica que se agrava lentamente. Os sintomas são falta de ar (dispneia), tosse, desconforto no peito e expectoração de muco.
Vanisto® não deve ser usado para aliviar um ataque súbito de falta de ar ou chiado. Nesses casos, é recomendado seguir/procurar orientação médica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O brometo de umeclidínio, substância ativa do **Vanisto®**, ajuda a dilatar as vias aéreas e facilita a entrada de ar nos pulmões. Isso alivia os sintomas da DPOC caracterizada por dificuldades respiratórias. Quando o **Vanisto®** é usado regularmente, pode auxiliar no controle dos problemas respiratórios relacionados com a sua doença e reduzir o número de crises de sintomas da DPOC, minimizando o efeito desses problemas em sua vida cotidiana.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso de **Vanisto®** é contraindicado a pacientes com alergia grave à proteína do leite, bem como a pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade (alergia) ao brometo de umeclidínio, ou a qualquer componente da fórmula (ver o item Composição).
Se você acha que qualquer uma dessas condições se aplica a você, não use **Vanisto®** antes de consultar seu médico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à proteína do leite.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Converse com o seu médico antes de usar **Vanisto®**
- se você tem problemas cardíacos;
- se você tem um problema ocular chamado glaucoma;
- se você tem a próstata aumentada, dificuldade de urinar ou retenção urinária (bloqueio completo do fluxo da urina).

Vanisto® ajuda a controlar os sintomas de DPOC, se usado regularmente. Se seus sintomas de DPOC (falta de ar, chiado e tosse) não melhorarem, piorarem ou se você estiver usando seu medicamento de ação rápida com maior frequência, informe seu médico o mais rápido possível.

Em caso de reações alérgicas respiratórias imediatas: procure assistência médica.
Se você sentir dor no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso de **Vanisto®** suspenda o uso imediatamente e informe seu médico o mais rápido possível.

Se usa outros medicamentos além de Vanisto®
Alguns medicamentos que são usados para tratar problemas respiratórios (por exemplo: ipratrópio, tiotrópio, glicopirrônio) podem afetar a maneira como **Vanisto®** age ou aumentar a possibilidade de você apresentar efeitos colaterais. Informe seu médico se você está usando, usou recentemente ou pode vir a usar qualquer outro medicamento, inclusive os obtidos sem prescrição médica.

É muito importante que você use **Vanisto®** todos os dias, como indicado pelo seu médico. Isso vai ajudar você a manter-se livre de sintomas durante todo o dia e toda a noite.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/dose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Gravidez e lactação
Se você está grávida, pensa que pode estar grávida ou planeja engravidar, não use **Vanisto®** sem consultar o seu médico. Ele irá considerar o benefício para você e o risco para seu bebê de usar **Vanisto®** durante a gravidez.

Não se sabe se os componentes de **Vanisto®** podem passar para o leite materno. Se você estiver amamentando, fale com seu médico antes de usar **Vanisto®**.

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

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento
O produto deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Não abrir a bandeja laminada até estar pronto para usá-lo pela primeira vez.

Após aberto, o produto pode ser utilizado em até 6 semanas.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/características organolépticas
O inalador plástico **Ellipta®** é um dispositivo cinza, um bocal com tampa protetora verde-claro e um contador de doses, acondicionado em uma bandeja de alumínio que contém um dessecante. A bandeja é vedada com tampa metálica destacável.

Esse inalador contém um strip (tira) de 7 ou 30 doses distribuídas de maneira regular, contendo pó branco.

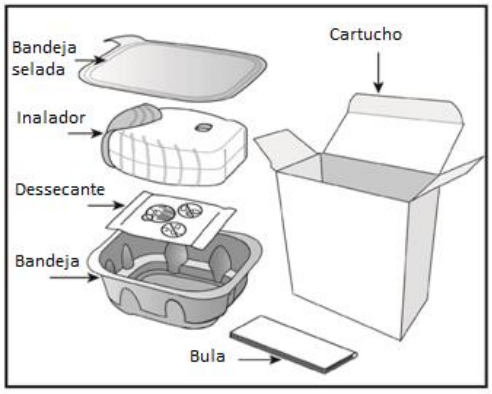
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

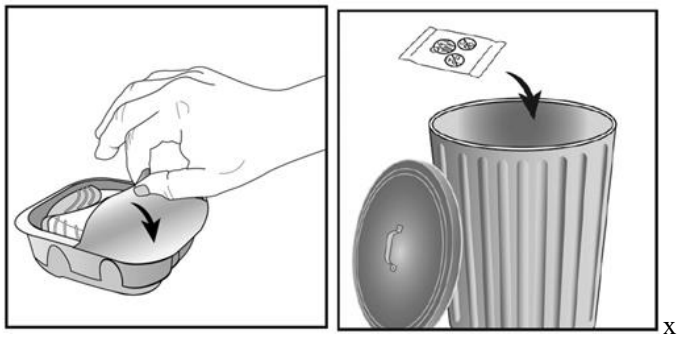
6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso
Quando você usar o inalador **Ellipta®** pela primeira vez, não é necessário verificar se ele está funcionando adequadamente. Você também não precisa prepará-lo para uso de um modo especial. Apenas siga as instruções a seguir.

O cartucho de **Vanisto®** contém**:**



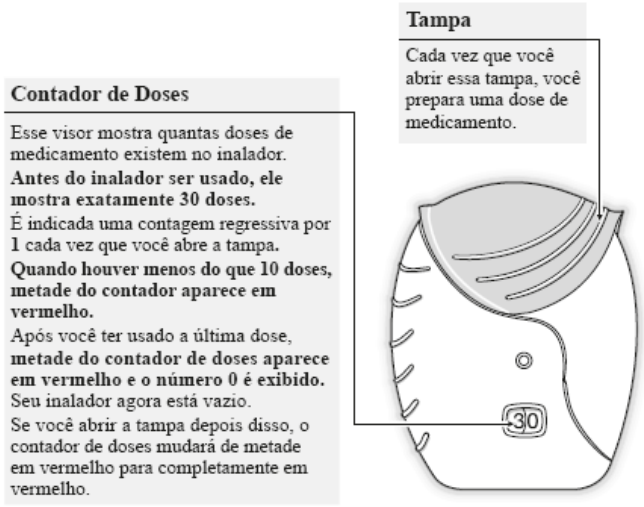
O inalador é fornecido em uma bandeja selada. Não abra a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Quando estiver pronto para usar o inalador, remova a tampa da bandeja. A bandeja contém um sachê dessecante, cuja função é reduzir a umidade. Deve-se descartar esse dessecante. Não se deve ingerir nem inalar esse material.


x

Quando o inalador é retirado da bandeja selada, estará na posição “fechado”. Não abra até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Anote a “data de descarte” no rótulo do inalador. A data de descarte é seis semanas após a data de abertura da bandeja. Após essa data o inalador não deverá ser utilizado.

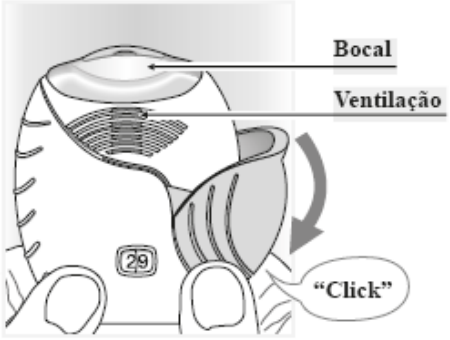
As instruções apresentadas a seguir para o inalador **Ellipta®** com 30 doses também se aplicam ao dispositivo com 7 doses.

a) Leia as instruções a seguir antes de iniciar a inalação:
Se abrir e fechar a tampa sem inalar o medicamento, você perderá a dose.
A dose perdida será mantida com segurança dentro do inalador, porém não estará mais disponível para uso.
Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.



b) Como preparar a dose

- A tampa só deve ser aberta quando você estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador.
- Deslize a tampa completamente para baixo até você ouvir um clique.



- O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar isso, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.
- Se o contador de doses não realizar a contagem regressiva quando você ouvir o clique, o inalador não fornecerá o medicamento. Leve o inalador para o farmacêutico para aconselhamento.
- NÃO AGITE o inalador em momento nenhum.

c) Como inalar o medicamento

- Segurando o inalador longe da boca, expire confortavelmente o máximo que puder. Não expire dentro do inalador.
- Coloque o bocal entre os lábios e feche-os firmemente ao redor do bocal. Não bloqueie a ventilação com os dedos.



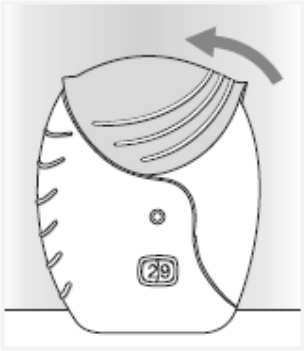
Seus lábios se ajustam sobre o formato arredondado do bocal para inalação.

- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure essa inspiração por pelo menos 3 ou 4 segundos.
- Remova o inalador **Ellipta®** da boca.
- Expire lenta e suavemente.

Mesmo quando usar o inalador **Ellipta®** corretamente, você poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento.

Caso deseje limpar o bocal, use um pano seco antes de fechar a tampa.

d) Feche o inalador:



- Deslize a tampa para cima até fechar o bocal.

Posologia
Vanisto® destina-se exclusivamente à inalação por via oral e deve ser administrado uma vez por dia e no mesmo horário.

- **Adultos**

A dose recomendada de **Vanisto®** é de uma inalação uma vez por dia.

- **Crianças**

O uso em pacientes com idade inferior a 18 anos não é relevante, considerando-se a indicação deste produto.

- **Idosos**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com mais de 65 anos de idade.

- **Insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

- **Insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. **Vanisto®** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Não tome uma dose extra para compensar uma dose perdida. Apenas tome sua próxima dose no horário habitual. Se você ficar sem ar ou com chiado, use o seu medicamento de ação rápida e procure ajuda médica.

Em caso de dúvida, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Reações alérgicas imediatas
Se você tiver aperto no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso de **Vanisto®**, pare de usá-lo imediatamente e avise seu médico o mais rápido possível.

Durante a realização de estudos clínicos em indivíduos que utilizaram **Vanisto®**, foram observadas reações adversas comuns, incluindo:

- infecção do trato respiratório superior;
- nariz entupido ou com secreção (congestão nasal);
- tosse;
- dor de garganta (faringite);
- dor nas articulações (artralgia);
- dor muscular (mialgia);
- dor de dente;
- dor de estômago (dor abdominal superior);
- hematomas ou áreas escuras na pele (contusão);
- batimento cardíaco acelerado ou irregular (taquicardia).

Dados pós-comercialização
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- Alterações no paladar (disgeusia).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- Reações de hipersensibilidade, incluindo *rash* (reação alérgica em que ocorre aparecimento de manchas na pele), urticaria (erupções na pele ou vermelhidão) e prurido (coceira).

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- Reações de hipersensibilidade, como anafilaxia (respiração ofegante, tosse ou dificuldade em respirar, fraqueza repentina e tontura, podendo levar a colapso ou perda de consciência) e angioedema (inchaço, às vezes da boca e do rosto);
- Visão embaçada, dor nos olhos, glaucoma (pressão intraocular aumentada);
- Incapacidade de urinar (retenção urinária) e sensação de dor ou ardor ao urinar (disúria);
- Rouquidão;
- Dor na boca e garganta.

Se qualquer evento adverso se tornar grave, ou se você perceber qualquer outro evento adverso, informe seu médico ou farmacêutico.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Sinais e sintomas
É provável que a superdosagem de **Vanisto®** produza sinais e sintomas relacionados com os efeitos adversos conhecidos dos antagonistas muscarínicos inalatórios (como boca seca, alterações na acomodação visual e taquicardia).

Tratamento
Em caso de superdosagem, o paciente deve ser tratado com medidas de suporte e monitoramento adequado, quando necessário.
Se você inalar acidentalmente uma dose de **Vanisto®** maior do que a recomendada pelo seu médico informe o ocorrido o mais rápido que puder. Se possível, mostre ao médico o inalador **Vanisto®** que você utilizou.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

Vanisto®

Modelo de texto de bula – Paciente

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0107.0323

Produzido por: Glaxo Operations UK Limited.
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ – Inglaterra

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

L2244_vanisto_po_inal_GDS11_IPI12

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/10/2025.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR GSK
0800 701 22 33
br.gsk.com/pt-br/fale-conosco