

Vanisto[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó para inalação

62,5 mcg



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 monohidratada, 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 beta₂-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 VEF₁ ≥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 VEF₁ pré-dose na Semana 12 com relação ao início do estudo, sendo essa mudança o defeito 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.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

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 <i>p</i>
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; VEF₁ = 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 VEF₁ 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 VEF₁ 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 <i>p</i>
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; VEF₁ = 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.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Vanisto® demonstrou melhora estatisticamente significativa na semana 24, em relação ao início do estudo, da média ponderada de VEF₁ 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 a 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 VEF₁ 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 VEF₁ 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 VEF₁ 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

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Em um estudo de eficácia clínica de 24 semanas controlado com placebo, a administração de **Vanisto**® aumentou o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) 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 VEF₁ 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 VEF₁ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 ($C_{\text{máx}}$ 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 ($C_{\text{máx}}$ 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



Vanisto®

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

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 cardiovasculares

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.



Vanisto®

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

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 contêm 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 15°C e 30°C).

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

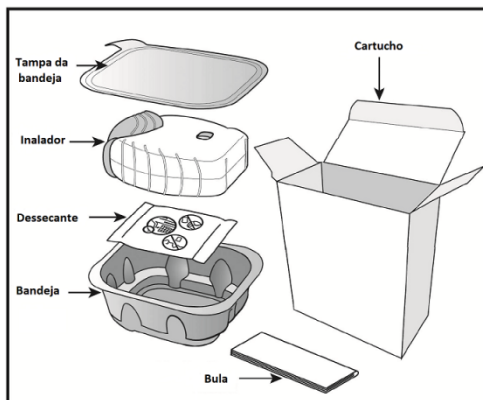
Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso de **Vanisto®** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Modo de uso

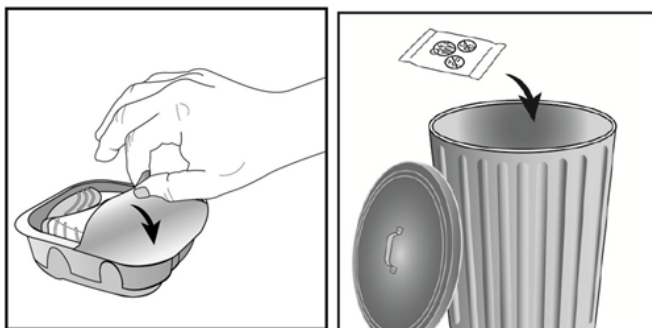
Quando utilizar o inalador **Ellipta®** pela primeira vez, não é necessário verificar se esse dispositivo está funcionando corretamente e não é preciso prepará-lo especialmente para uso. Deve-se apenas seguir as instruções, passo a passo, a seguir.

O cartucho de **Vanisto®** contém:

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde



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.

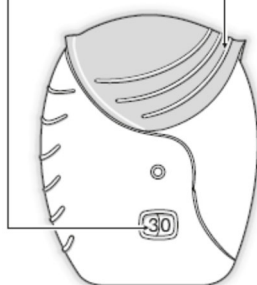
Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.

Contador de Doses

Esse visor mostra quantas doses de medicamento existem no inalador. Antes do inalador ser usado, ele mostra exatamente 30 doses. É indicada uma contagem regressiva por 1 cada vez que você abre a tampa. Quando houver menos do que 10 doses, metade do contador aparece em vermelho. Após você ter usado a última dose, metade do contador de doses aparece em vermelho e o número 0 é exibido. Seu inalador agora está vazio. Se você abrir a tampa depois disso, o contador de doses mudará de metade em vermelho para completamente em vermelho.

Tampa

Cada vez que você abrir essa tampa, você prepara uma dose de medicamento.

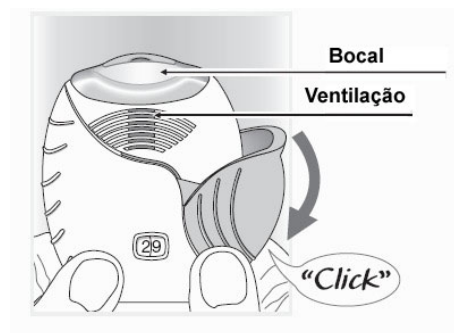


Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

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.

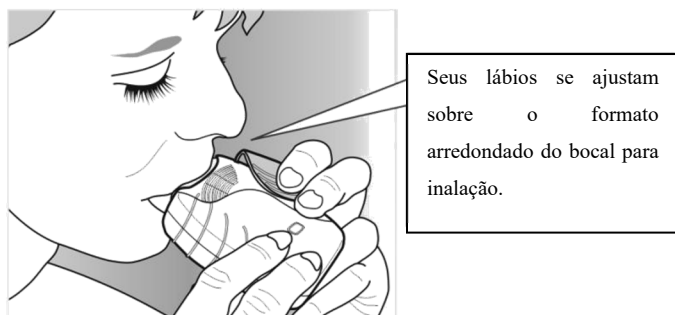


O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar isso, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.

- 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.



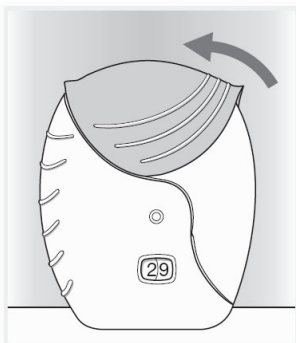
- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure essa inspiração por pelo menos 3 ou 4 segundos.
- Remova o inalador **Ellipta**® da boca.
- Expire lenta e suavemente.

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:

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde



- 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;



Vanisto®

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $\leq 1/100$):

- reações de hipersensibilidade, incluindo *rash*, urticaria e prurido;

Reações raras ($>1/10.000$ e $\leq 1/1000$):

- 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



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
20/09/2017	1998947/17-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2014	1998947/17-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2016	Todos – inclusão inicial da bula aprovada no registro + alterações decorrentes da alteração do nome comercial	VP e VPS	62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR CT STR X30 62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR CT STR X7
			26/07/2016	211838/31-0	1436 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de nome comercial	17/10/2016			
04/10/2017	2067052/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR -> Modo de uso 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -> Modo de uso 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR CT STR X30 62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR CT STR X7
09/01/2019	0018259/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2017	2067052/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2017	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR -> Modo de uso 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -> Modo de uso 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR CT STR X30 62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR CT STR X7
			04/11/2016	2452820/16-9	1449- MEDICAMENTO NOVO-Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	24/12/2018	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	VP e VPS	62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR CT STR X30 62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR CT STR X7
18/03/2021	1055153/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Profissional da saúde 4. CONTRAINDICAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR CT STR X30 62,5 MCG/ DOSE PO INAL OR

							Bula do Paciente III. DIZERES LEGAIS		CT STR X7
24/11/2022	4978818/22-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2020	1901037/20-1	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	28/10/2022	Bula do Profissional de Saúde: 2. RESULTADOS E EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES III. DIZERES LEGAIS Bula do Paciente: 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? III.DIZERES LEGAIS	VP e VPS	62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 30 ACIONAMENTOS + DISP INAL 62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 7 ACIONAMENTOS + DISP INAL
16/02/2023	0160265/23-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Profissional de Saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 30 ACIONAMENTOS + DISP INAL 62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 7 ACIONAMENTOS + DISP INAL
09/06/2025	0770646/25-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Profissional de Saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS Bula do Paciente: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III.DIZERES LEGAIS	VP e VPS	62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 30 ACIONAMENTOS + DISP INAL 62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 7 ACIONAMENTOS + DISP INAL
13/10/2025	Gerado após a submissão	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Profissional de Saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente:	VP e VPS	62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 30 ACIONAMENTOS + DISP INAL 62,5 MCG PO INAL OR CT STR

							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		AL X 7 ACIONAMENTOS + DISP INAL
--	--	--	--	--	--	--	---	--	------------------------------------