

# **LONIUM**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Comprimidos Revestidos  
40 mg



# LONIUM

brometo de otilônio

**APSEN**

## **FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos revestidos

## **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 40 mg. Caixas com 30 e 60 comprimidos.

## **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:                   **40 mg**

Brometo de otilônio ..... 40 mg

Excipientes\* qsp ..... 1 comprimido

\*Excipientes: Celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio tribásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, hidroxipropilmetylcelulose, polietilenoglicol, dióxido titânio.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

LONIUM, cujo princípio ativo é o brometo de otilônio, é um antiespasmódico indicado para o tratamento sintomático da dor, do desconforto, da distensão abdominal e de outros transtornos funcionais do trato gastrointestinal, tal como na Síndrome do Intestino Irritável. Também está indicado no preparo prévio a exames por imagem do trato gastrointestinal distal.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudos clínicos mostraram que o brometo de otilônio é eficaz no tratamento de transtornos funcionais gastrointestinais, principalmente quando associados à dor e distensão abdominal, como na Síndrome do Intestino Irritável.

O brometo de otilônio é capaz de reduzir a dor e a distensão abdominal e, também, de diminuir a motilidade intestinal, o que o torna um fármaco de grande interesse para o tratamento de sintomas associados à Síndrome do Intestino Irritável. (*Evangelista S,*

Mercece destaque especial nos estudos não só a eficácia apresentada pelo brometo de otilônio, mas também o perfil de segurança da droga, pois as dosagens que apresentam efeito farmacológico são desprovidas de efeitos colaterais clinicamente relevantes. Em estudos, cujo principal objetivo foi avaliar o antagonismo colinérgico do brometo de otilônio, a administração de doses necessárias à produção de efeitos antiespasmódicos demonstrou ser desprovida de efeitos atropínicos locais ou periféricos, além de não inibir a secreção gastrointestinal (Buzzelli G, Arcangeli A, Salvadori G. *Effetto dell'ottilonio bromuro sulla secrezione acida gastrica. Progr. Med. Roma.* 1980; Vol.36;p427-29 ; Maggi CA, Meli A. *Assessment of potential selectivity of antispasmodics for the various sections of the gastrointestinal tract of the rat as a guideline for their clinical use. Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1983b; Apr;262(2):221-31.).

Foi realizado um estudo com 1239 pacientes para verificar a eficácia do brometo de otilônio no tratamento de sintomas associados à Síndrome do Intestino Irritável. Os pacientes foram divididos em 2 grupos e receberam o tratamento de 120mg por dia (40mg, três vezes ao dia), durante dois meses, para avaliação dos sintomas de dor abdominal; diarréia; constipação e distensão abdominal.Um grupo de 991 pacientes foram avaliados ao início, em 1 mês e em 2 meses e o outro grupo com 248 pacientes foram avaliados ao início e em 1 mês de tratamento. O brometo de otilônio reduziu os sintomas em 54% e 70%, nos grupos 1 e 2, respectivamente, após um mês de tratamento. No grupo 1, após os dois meses de tratamento, observou-se uma redução dos sintomas de 74%. Neste estudo, não foram relatados eventos adversos pela maioria dos pacientes. (*Turc A, Ligny G. Etude multicentrique du Spasmome en médecine générale sur 1239 patients dans le traitement de la colopathie fonctionnelle. Bulletin de L'Hopital Civil de Chaleroi, 1994, Vol. 45(1): 11-7*)

Com o objetivo de avaliar a eficácia do brometo de otilônio (120mg/dia por 7 dias) nos transtornos funcionais gastrointestinais (espasmos e dor) e alterações na secreção gástrica, foi realizado um estudo com 10 pacientes, os quais apresentavam sintomas associados à Síndrome do Intestino Irritável. Os resultados obtidos pelos pesquisadores mostraram que o brometo de otilônio foi eficaz no controle sintomático, diminuindo a dor e os espasmos, sem afetar a secreção gástrica. (Buzzelli G, Arcangeli A, Salvadori G. *Effetto dell'ottilonio bromuro sulla secrezione acida gastrica. Progr. Med. Roma.* 1980; Vol.36;p427-29.).

Um grande estudo duplo-cego para avaliar o efeito do brometo de otilônio no tratamento dos sintomas da Síndrome do Intestino Irritável, com prevalência de dor abdominal foi realizado em 8 centros de gastroenterologia. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: (1) placebo; (2) brometo de otilônio (40 mg três vezes ao dia), durante quatro semanas. O tratamento ocorreu em três etapas: (a) todos os pacientes receberam placebo por 2 semanas, utilizado para obter os dados basais; (b) período de 4 semanas nos quais os pacientes receberam placebo ou brometo de otilônio; (c) período final, onde os pacientes receberam somente placebo para continuação da observação dos efeitos. Os parâmetros clínicos observados foram: dor abdominal, distensão abdominal e freqüência da atividade intestinal. Os resultados obtidos mostraram que o brometo de otilônio reduziu显著mente a dor e a distensão abdominais quando comparado ao grupo placebo, durante o período de tratamento. A freqüência da atividade do intestino não foi alterada por nenhum dos tratamentos. Os autores concluíram que o brometo de otilônio é capaz de reduzir os sintomas de pacientes com Síndrome do Intestino Irritável. (Baldi F, Longanesi A, Blasi A, Monello S, Cestari R, Missale G, Corazziari E, Badiali G,

*Marzio L, Di Felice F, et al. Octylonium bromide in the treatment of the irritable bowel syndrome: a clinical-functional study. Hepatogastroenterology. 1992 Oct;39(5):392-5).*

Em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado para confirmar a eficácia e a segurança do brometo de otilônio no tratamento dos sintomas da Síndrome do Intestino Irritável, 120 pacientes receberam 40mg de brometo de otilônio, três vezes ao dia, durante sete dias. Para verificar a eficácia, foram avaliados três sintomas principais (dor ou desconforto abdominal; alterações nos hábitos intestinais e distensão abdominal).

Os resultados observados mostraram que o brometo de otilônio reduziu a intensidade e a freqüência da dor abdominal em 79 (77,5%) dos 102 pacientes que concluíram o estudo; em relação à distensão abdominal, 37 (67,3%) dos 55 pacientes apresentaram melhora na gravidade, em relação à freqüência da alteração dos hábitos intestinais, o brometo de otilônio também apresentou melhora em 78% dos 87 pacientes. Neste estudo, não foram relatados eventos adversos clinicamente significativos, mostrando que o brometo de otilônio é uma droga eficaz no tratamento dos principais sintomas de desconforto intestinal associados à Síndrome do Intestino Irritável. (*Kaushik A, Pursnani ML, Kar P Multicenter phase III clinical trial of otilonium bromide in irritable bowel syndrome Indian Journal of Gastroenterology 2002 21(2):85-6*)

Na recente revisão publicada por Spinelli, o brometo de otilônio foi considerado eficaz na melhora dos sintomas da Síndrome do Intestino Irritável, mostrando-se eficaz comparado ao brometo de pinavério, sendo bem tolerado. (*Spinelli A. Irritable Bowel Syndrome. Review Article. Clin Drug Invest, 2007, 27(1): 15-33*)

A eficácia do brometo de otilônio foi comparada ao brometo de pinavério em um estudo de 40 pacientes com Síndrome do Intestino Irritável. Os pacientes receberam 15 dias de tratamento de brometo de otilônio 40mg três vezes ao dia ou brometo de pinavério 50mg, também três vezes ao dia. A redução no número de ataques de dor associados a Síndrome do Intestino Irritável foi significativamente maior com o brometo de otilônio. Houve também tendência a uma menor intensidade das náuseas, vômitos e dor de cabeça entre os receptores de brometo de otilônio, porém estas diferenças entre os grupos não atingiram estatísticas significantes. A conclusão para este estudo foi de que os dois agentes tiveram uso similar no tratamento da Síndrome do Intestino Irritável, porém, o brometo de otilônio pareceu ser mais efetivo. (*Spinelli A Irritable Bowel Disease Clin Drug Invest 2007 27(1): 15-33*)

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

O brometo de otilônio é um potente agente antiespasmódico, com ação local e de baixa absorção sistêmica. Estudos pré-clínicos, *in vitro*, mostraram que o brometo de otilônio é um potente relaxante da musculatura lisa. O principal mecanismo de ação do brometo de otilônio está relacionado com sua capacidade de interferir com o fluxo de  $\text{Ca}^{2+}$  intra e extracelular.

Estudos *in vitro* mostraram que a ação antiespasmódica do brometo de otilônio pode ocorrer tanto por mecanismo pós-sináptico, através do bloqueio dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes de voltagem, mediando a contração da musculatura lisa, como, também, por mecanismo pré-sináptico, através do controle da liberação de neurotransmissores, já que a liberação de catecolaminas (acetilcolina e noradrenalina) na fenda sináptica é cálcio-dependente.

Além da ação sobre os canais de  $\text{Ca}^{2+}$ , estudos têm demonstrado que a ação antiespasmódica do brometo de otilônio também está relacionada com a sua capacidade de agir como antagonista de receptores colinérgicos, principalmente sobre o receptor muscarínico  $M_3$ .

Há, ainda, outros estudos, os quais mostraram que o brometo de otilônio também pode apresentar ação antiinflamatória, devido à sua capacidade de se ligar a receptores PAF (fator ativador de plaquetas), funcionando com um antagonista do PAF (importante mediador inflamatório). Segundo alguns estudos, o brometo de otilônio também pode apresentar atividade analgésica, devido à sua ação antagonista sobre os receptores  $NK_1$  e  $NK_2$  das taquicininas, uma vez que a ação agonista sobre os receptores  $NK_2$  leva a um aumento da sensibilidade visceral resultando numa hiperalgesia intestinal.

#### **Farmacocinética:**

Devido à sua estrutura química, o brometo de otilônio, quando administrado por via oral, é pouco absorvido, de forma que não existem muitos dados farmacocinéticos relatados sobre sua absorção, transporte, metabolização e eliminação.

Entretanto, existem estudos realizados em animais, e também em indivíduos sadios, mostrando que o brometo de otilônio, quando administrado por via oral, é muito pouco absorvido, e a concentração plasmática não excede o valor de 10 ng/mL após administração oral, três vezes ao dia, de 40 mg.

A baixa absorção sistêmica do brometo de otilônio, quando administrado por via oral, e sua insignificante penetração no sistema nervoso central estão relacionadas com a sua estrutura química de sal de amônio quartenário (átomo de nitrogênio positivamente carregado). Além disso, a sua longa cadeia alifática favorece a ligação da droga com as membranas das células alvos, resultando em efeitos farmacológicos locais prolongados.

#### Biodisponibilidade:

Estudos em humanos sadios mostraram que o brometo de otilônio, quando administrado por via oral (40 mg), é pouco absorvido, apresentando pico da concentração plasmática após 2 horas, sendo que os valores observados não excederam 10nM/mL de plasma. A baixa absorção sistêmica do brometo de otilônio também foi observada quando utilizado em altas doses (endoscopia, na dosagem de 300 mg por via oral), observando-se pico da concentração plasmática de 21 ng/mL após 1 hora, sendo que, após 4 horas, a concentração da droga no plasma foi indetectável.

#### Transporte e Metabolismo:

A mínima quantidade absorvida do brometo de otilônio é rapidamente metabolizada e eliminada. O brometo de otilônio, quando administrado por via intravenosa, não é capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica e sua eliminação é mais lenta ( $T_{1/2} = 3$  horas).

#### Excreção:

A excreção do brometo de otilônio, quando administrado por via oral, ocorre de duas maneiras: (1) principalmente pelas fezes (98%), devido sua baixa absorção e (2) por via renal (0,71%), durante 96 horas, sendo que, após este período, não é mais detectável.

#### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Nos casos de hipersensibilidade ao brometo de otilônio ou aos componentes da formulação do produto.

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:**

O brometo de otilônio deve ser utilizado com precaução em pacientes com glaucoma, hipertrofia prostática benigna e estenose pilórica.

##### Gravidez

Dados apresentados mostraram que o brometo de otilônio não causou anormalidades teratogênicas ou mutações nos fetos de ratos e coelhos. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso do brometo de otilônio em mulheres grávidas. Como os estudos em animais nem sempre reproduzem a resposta em humanos, não se recomenda a administração de LONIUM durante a gravidez, exceto sob supervisão médica.

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

##### Amamentação

O uso durante a amamentação deve ser limitado, porém, se necessário, deve ser realizado sob acompanhamento médico.

##### Paciente Idosos

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos, devendo ter o acompanhamento médico.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Até o momento, não foram identificados relatos de interações medicamentosas com o brometo de otilônio.

Não há relato de interferência do brometo de otilônio em exames laboratoriais.

Há estudo publicado relatando que o brometo de otilônio foi utilizado como pré-medicação para endoscopias digestivas, sugerindo o benefício por seu efeito anti-espasmolítico. (Gómez NA, León CJ, Gutiérrez J Uso del agente espasmolítico Otilonio Bromuro (Spasmomon\*) en endoscopia digestiva: estudio prospectivo em 36 pacientes Acta Gastroenterol Latinoamer 1997 27(3) pags. 123-5).

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZEMAMENTO DO MEDICAMENTO**

LONIUM deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), ao abrigo da umidade e protegido da luz.

O prazo de validade do medicamento 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.**

Os comprimidos de LONIUM (brometo de otilônio) são circulares e de cor branca.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O produto LONIUM é apresentado na forma de comprimidos revestidos de 40 mg.

O produto é de uso oral.

##### Tratamento Sintomático da Síndrome do intestino Irritável

Adultos: A posologia recomendada do brometo de otilônio de acordo com os estudos clínicos é de 1 comprimido de 40 mg 3 vezes ao dia antes das refeições (antes do café da manhã , almoço e jantar). Portanto, pode-se recomendar um intervalo de aproximadamente 8 horas para administração do brometo de otilônio , nos 3 períodos (manhã, tarde e noite) desde que seja realizado antes das 3 principais refeições.

A dose inicial e de manutenção é de 1 comprimido de 40mg 3x ao dia (intervalo de aproximadamente 8 horas, desde que seja administrado antes das 3 principais refeições do dia)com duração de 15 semanas de tratamento.

##### Preparo Prévio a Exames

**Esofagogastroduodenoscopia:** A posologia recomendada do brometo de otilônio é de um comprimido (40mg) no noite anterior ao exame e um comprimido (40mg) na manhã do exame.

##### Pacientes Idosos

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos, devendo ter o acompanhamento médico.

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O brometo de otilônio apresenta um perfil favorável com relação aos efeitos adversos, além de não apresentar efeitos semelhantes aos da atropina.

**Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** palpitação, dor de cabeça e tontura, desconforto abdominal, náusea e vômito, retenção urinária, aumento do diâmetro das pupilas sem interferir com a visão.

**Atenção: este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

A absorção do brometo de otilônio é muito escassa, a porção absorvida é metabolizada e eliminada pela bile e urina. Grande quantidade da droga administrada é excretada inalterada pelas fezes em 48 horas. Estas características do brometo de otilônio fazem com que seja considerado um medicamento seguro sendo que alguns efeitos adversos resultantes da administração de doses altas de brometo de otilônio foram relatados, de modo raro e ocasional.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0118.0593

Farmacêutico Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro - CRF-SP nº 44081

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Centro de Atendimento ao Consumidor: 0800 16 5678

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**





## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA<sup>1</sup>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula <sup>2</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>3</sup>	Apresentações relacionadas <sup>4</sup>
-	-	-	-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	- 40 mg x 30 comp. rev. - 40 mg x 60 comp. rev.

<sup>1</sup> Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

<sup>2</sup> Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

<sup>3</sup> Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

<sup>4</sup> Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.