

**LONIUM<sup>®</sup>**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Comprimidos Revestidos  
40mg

# LONIUM<sup>®</sup>

brometo de otilônio

## APRESENTAÇÃO

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 monoidratada, fosfato de cálcio tribásico, croscarmelose sódica, monoestearato de glicerila, amido, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido titânio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

LONIUM<sup>®</sup>, 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 a Síndrome do Intestino Irritável (SII). Também está indicado no preparo para exames por imagem do trato gastrointestinal.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo OBIS confirmou a eficácia do brometo de de otilônio na SII durante e após o tratamento; 356 pacientes com SII segundo os critérios Roma II participaram deste estudo duplo-cego, randomizado, paralelo, placebo-controlado de fase IV no qual os pacientes receberam brometo de otilônio 40 mg três vezes ao dia (n=179) ou placebo (n=177) durante 15 semanas. Os pacientes que completaram o período de 15 semanas foram subsequentemente alocados para um seguimento de 10 semanas no qual não receberam nenhum medicamento. Embora tanto o brometo de otilônio como o placebo tenham reduzido os sintomas da SII, os efeitos do brometo de otilônio foram significativamente maiores na redução da frequência semanal de episódios de dor abdominal, na redução da distensão abdominal e na eficácia global avaliada pelo paciente ao final do período de tratamento. O perfil de segurança foi semelhante nos dois grupos de tratamento. Durante o seguimento, a eficácia terapêutica permaneceu maior que o placebo na eficácia global do tratamento e na probabilidade do paciente permanecer livre de recidiva (Clavé P et al. *Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(4):432-42).

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, Quaternary ammonium derivatives as Spasmolytics for irritable bowel syndrome Current Pharmaceutical Design 2004; 10: 3561-8*)

Merece 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'otilonio bromuro sulla secrezione acida gástrica. **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; diarreia; 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 Spasmomen 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'otilonio bromuro sulla secrezione acida gástrica. 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 frequência da atividade intestinal. Os resultados obtidos mostraram que o brometo de otilônio reduziu significativamente a dor e a distensão abdominais quando comparado ao grupo placebo, durante o período de tratamento. A frequência 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 frequência 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 frequência 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 também foi comparada a do brometo de pinavério em um estudo com 40 pacientes com SII. Os pacientes receberam 15 dias de tratamento com brometo de otilônio 40 mg ou com brometo de pinavério 50 mg, ambos administrados três vezes ao dia. A redução no número de episódios de dor foi significativamente maior com o brometo de otilônio. (Defrance P, Casini A. *A comparison of the action of otilonium bromide and pinaverium bromide: study conducted under clinical control. The Italian Journal of Gastroenterology 1991 23(8 Suppl 1): 64-6*).

Gómez e cols. utilizaram o brometo de otilônio como pré-medicação para realização de endoscopias digestivas, evidenciando benefícios na realização do exame devido a seu efeito anti-espasmódico (Gómez NA et al. *Uso del agente espasmolítico Otilonio Bromuro (Spasmomen\*) en endoscopia digestiva: estudio prospectivo em 36 pacientes. Acta Gastroent Latinoamer 1997 27(3) 123-5*).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

O brometo de otilônio é um potente agente antiespasmódico, com ação local e de baixa absorção sistêmica; ele restaura a motilidade fisiológica e aumenta o limiar de dor a vários estímulos intestinais por diversos mecanismos, sendo o principal deles relacionado a 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, pelo bloqueio dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes de voltagem que medeiam a contração da musculatura lisa, como por mecanismo pré-sináptico, no controle da liberação de neurotransmissores, que também é cálcio-dependente.

A ação antiespasmódica do brometo de otilônio também está relacionada a sua capacidade de agir como antagonista de receptores colinérgicos, principalmente sobre os receptores muscarínico  $\text{M}_3$ . Apesar desse antagonismo, sabe-se que a administração de doses necessárias à produção de efeitos antiespasmódicos é desprovida de efeitos atropínicos locais ou sistêmicos.

Há, ainda, estudos que mostraram que o brometo de otilônio pode apresentar ação anti-inflamatória, por sua capacidade de se ligar e antagonizar os receptores do fator ativador de plaquetas, envolvidos na inflamação e estudos que mostraram que o brometo de otilônio apresenta atividade analgésica por antagonizar os receptores  $\text{NK}_1$  e  $\text{NK}_2$  das taquicininas, que participam da nocicepção visceral.

#### **Farmacocinética**

##### **Biodisponibilidade**

O brometo de otilônio, quando administrado por via oral, é pouco absorvido (fração absorvida de 3%), permanecendo no trato gastrointestinal e agindo localmente, graças às suas características físicoquímicas (sal de amônio quaternário com átomos de nitrogênio positivamente carregados; sua longa cadeia alifática favorece a ligação da droga com as membranas das células alvos, resultando em efeitos farmacológicos locais prolongados). Estudos farmacocinéticos em seres humanos mostraram que após administração oral de 40 mg de brometo de otilônio, a concentração plasmática máxima ( $C_{\text{max}}$ ) é atingida em 2 horas e não excede o valor de 10 ng/mL. A baixa absorção sistêmica do brometo de otilônio também foi observada quando utilizado em altas doses (300 mg administrado por via endoscópica), observando-se  $C_{\text{max}}$  de 21 ng/mL após 1 hora, sendo que, após 4 horas, a droga no plasma estava indetectável.

##### **Transporte e Metabolismo**

A pequena quantidade absorvida de brometo de otilônio é rapidamente eliminada da circulação pelo trato biliar e sofre recirculação entero-hepática.

##### **Excreção**

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

### **Gravidez**

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 supervisão médica.

### **Paciente Idosos**

As doses e precauções para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos, devendo haver acompanhamento médico.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Não há relatos de interferência do brometo de otilônio sobre resultados de exames laboratoriais.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZEMAMENTO DO MEDICAMENTO

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

**Prazo de validade: 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, biconvexos, brancos e lisos.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

LONIUM® é apresentado na forma de comprimidos revestidos de 40 mg.

O produto é de uso oral.

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

A posologia recomendada do brometo de otilônio é de 1 comprimido de 40 mg três vezes ao dia, antes do café da manhã, do almoço e do jantar.

### **Preparo de esofagogastroduodenoscopia**

A posologia recomendada do brometo de otilônio é de 1 comprimido de 40 mg na noite anterior ao exame e 1 comprimido de 40 mg 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**

Devido a sua baixa absorção sistêmica, o brometo de otilônio apresenta um perfil favorável de eventos adversos, não determinando efeitos colinérgicos significativos.

**Reações incomuns** (>1/1.000 E < 1/100): taquicardia, cefaleia, tontura, desconforto abdominal, náusea, vômito, retenção urinária e midríase (sem interferir na acuidade visual).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](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 pequena e a porção absorvida é metabolizada e eliminada principalmente pela bile. A maior parte da droga administrada é excretada inalterada nas fezes em 48 horas. Estas características do brometo de otilônio fazem com que ele seja um medicamento seguro. Eventos adversos resultantes da administração de doses altas de brometo de otilônio são raros.

**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

### **Registrado e fabricado por:**

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 – São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

© Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Lonium\_com\_rev\_VPS\_01





## 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			Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12		4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	- 40 mg x 30 comp. rev. - 40 mg x 60 comp. rev.
						5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS		
16/04/2014	0290811/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	16/04/2014	0290811/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	16/04/2014		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.

CONFIDENCIAL