

STILAMIN[®]
somatostatina

Serono Produtos Farmacêuticos Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável
3 mg

STILAMIN®

somatostatina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável.

Caixa com 1 ampola com 3 mg, acompanhada de 1 ampola de solvente de 1 ml.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO EXCLUSIVAMENTE INTRAVENOSO POR INFUSÃO CONTÍNUA

COMPOSIÇÃO

Cada ampola contém:

somatostatina cíclica (sob forma de acetato) - 3 mg

Excipiente: manitol

Cada ampola de solvente contém:

cloreto de sódio - 9 mg

água bidestilada - 1 ml

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento da hemorragia aguda severa do trato gastrointestinal alto, resultante de úlcera gástrica e/ou duodenal, erosão gástrica, gastrite hemorrágica ou varizes esofágicas.

Em casos de hemorragia severa devida a varizes esofágicas, Stilamin® não se constitui em alternativa à sonda de Sengstaken-Blakemore.

Fístulas pancreáticas e intestinais: O tratamento é adjuvante ao tratamento convencional.

Tratamento profilático de complicações pós-operatórias conseqüentes à intervenção cirúrgica sobre o pâncreas.

Observação: Não está indicado em casos de hemorragias de artérias de médio e grande calibre, quando se faz necessária a cirurgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

DADOS PRÉ-CLÍNICOS

Os estudos da toxicidade aguda e subcrônica em diversas espécies animais (roedores e não-roedores) não forneceram evidência de efeitos tóxicos específicos.

A somatostatina não foi testada para efeitos mutagênicos. Como uma substância que é inerente ao organismo, a somatostatina utilizada em doses terapêuticas não é suspeita à mutagenicidade. Não estão disponíveis estudos a longo-prazo do potencial tumorigênico em animais.

A somatostatina é capaz de atravessar a placenta. A toxicidade reprodutiva da somatostatina não foi suficientemente investigada, mas sabe-se que não ocorreram eventos adversos em camundongos. Entretanto, efeitos em algum nível não podem ser excluídos em teste de embriotoxicidade específica em ratos embora o dano visualizado fosse inespecífico.

DADOS CLÍNICOS

Hemorragia aguda severa do trato gastrointestinal superior

Em uma meta-análise publicada nos Anais de Medicina Interna de 1997, 14 estudos clínicos randomizados foram incluídos comparando somatostatina ou ocreotida a um antagonista H2

(7 estudos com cimetidina e 5 estudos com ranitidina) ou a placebo (7 estudos placebo-controlados). Oito (8) desses estudos eram duplo-cego. Os pacientes incluídos eram portadores de hemorragia superior aguda não-variceal com confirmação da fonte do sangramento por endoscopia. Quando todos os 1.829 pacientes referentes aos 14 estudos clínicos randomizados foram considerados, a somatostatina reduziu o risco de sangramento contínuo ou ressangramento para 0,53, uma redução de 47% do risco. Em relação aos 12 estudos que mediam o sangramento contínuo isolado, a eficácia da somatostatina fez com que o risco reduzisse em 56%. Em 13 estudos que mediram a necessidade de cirurgia, a somatostatina reduziu o risco para 0,71, redução esta de 29% do risco.

(IMPERIALE, T. F., BIRGISSON, S. Somatostatin or ocreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, v. 127, n. 12, p. 1062-1071, 1997.)

Profilaxia de complicações pós-cirúrgicas

Uma meta-análise incluiu 28 estudos clínicos sobre o uso de somatostatina (12 estudos), octreotida (10 estudos) e mesilato de gabexato (6 estudos) após condução de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (ERCP). As medições das evoluções avaliadas foram a incidência de pancreatite aguda, hiperamilasemia e dor pancreática. Quando todos os estudos foram analisados, somatostatina e mesilato de gabexato foram associados significativamente com melhoras nessas três evoluções. As odds ratio (OR) para mesilato de gabexato foram 0,27 com $p = 0,001$ para pancreatite aguda, 0,66 com $p = 0,007$ para hiperamilasemia e 0,33 com $p = 0,0005$ para dor pós-procedimento. Somatostatina reduziu OR para pancreatite aguda para 0,38 com $p < 0,001$, OR para dor para 0,24, com $p < 0,001$ e OR para hiperamilasemia para 0,65 com $p = 0,008$. Octreotida foi associada apenas com uma redução do risco de hiperamilasemia pós ERCP, com OR 0,51 e $p = 0,007$, mas não teve nenhum efeito sobre pancreatite aguda nem dor. A lesão pancreática depois de ERCP pode ser prevenida com a administração de somatostatina ou mesilato de gabexato, mas somatostatina é mais efetiva em termos de custo-benefício.

(ANDRIULLI, A. et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, Rome, v. 51, n. 1, p. 1-7, 2000.)

Tratamento de fístulas pancreáticas

Um estudo prospectivo randomizado controlado incluindo 51 pacientes com fístulas gastrintestinais ou pancreáticas aferiu, avaliou e comparou o potencial benefício clínico e economicidade de farmacoterapia (somatostatina (SS) vs. octreotida (OC) em relação à terapia convencional. A porcentagem de fechamento de fístula foi de 84% no grupo SS, 65% no grupo OC e 27% no grupo controle. ($p = 0,007$). A porcentagem total de mortalidade foi menor do que 5%. Em geral, a terapia farmacológica (SS e OC) foi mais custo efetiva do que a terapia convencional e a somatostatina foi mais efetiva em termos de custo-benefício do que a octreotida. A média de permanência hospitalar foi: 21,6 dias para SS, 27,0 dias para OC e 31,5 dias para o grupo controle. Esses dados sugerem que a farmacoterapia reduz o custo envolvido no tratamento de fístula (reduzindo a internação) e também promove uma porcentagem aumentada de fechamento espontâneo.

(LEANDROS E. et al. Somatostatin versus ocreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. *Can J Gastroenterol*, v. 18, n. 5, p. 303-306, 2004.)

Tratamento de pancreatite aguda

Foi conduzida uma meta-análise de estudos clínicos em que somatostatina (SS), octreotida (OC) e mesilato de gabexato (FOY) foram usados para tratar pacientes com pancreatite aguda (PA). Foram avaliados cinco *endpoints*: mortalidade precoce e global, pacientes com complicações, porcentagem de complicação e pacientes que necessitaram de cirurgia. Em PA leve, nenhum agente demonstrou ter valor. Em PA grave, tanto SS quanto OC foram

benéficos na melhora de mortalidade geral com OR 0,36 e $p = 0,001$ para SS e 0,57 e $p = 0,006$ para OC, respectivamente. Agentes antissecretórios, como SS e OC, são capazes de reduzir a mortalidade sem afetar as complicações, enquanto que antiproteases, como FOY, não têm efeito sobre a mortalidade, mas reduzem as complicações.

(ANDRIULLI, A. et al. Meta-analysis of somatostatin, ocreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther, 12, p.237-245, 1998.)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A somatostatina é um tetradecapeptídeo cíclico obtido por síntese. Sua estrutura e ação são idênticas à da somatostatina natural.

Em humanos, a somatostatina é encontrada principalmente no trato gastrointestinal, hipotálamo e nas terminações nervosas. A somatostatina inibe a secreção de gastrina, ácido gástrico e pepsina, diminui as secreções endócrinas e exócrinas do pâncreas e reduz a secreção de hormônio do crescimento.

A ação favorável da somatostatina no tratamento da cetoacidose diabética é atribuída à sua atividade inibitória sobre a secreção do glucagon. Além disso, a somatostatina é capaz de reduzir significativamente o fluxo sanguíneo esplâncnico sem determinar alterações notáveis na pressão arterial sistêmica.

No sistema nervoso central, a somatostatina está envolvida no mecanismo de dor.

Farmacocinética

Em indivíduos saudáveis, os níveis de somatostatina endógenos no plasma periféricos são muito baixos, na ordem de 175 pg/ml.

Com administração intravenosa, os níveis plasmáticos dependem da velocidade da infusão. Para uma dose de 250 mcg/h, o nível máximo é atingido em 15 minutos. Os níveis plasmáticos normais são normalmente entre 300 e 3000 pg/ml.

A somatostatina administrada por via endovenosa possui meia-vida plasmática muito curta. Em indivíduos saudáveis (medida por radioimunoensaio), ela é de 1,1 a 3,0 minutos.

Cinética em situações clínicas particulares

A meia-vida plasmática em pacientes com distúrbios hepáticos é prolongada para 1,2-4,8 minutos e, em pacientes com insuficiência renal, para 2,6-4,9 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Stilamin® é contraindicado em:

- Pacientes com hipersensibilidade a somatostatina ou a qualquer outro componente da fórmula
- Gravidez
- Puerpério
- Lactação

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido ao seu efeito inibidor na secreção de insulina e glucagon, Stilamin® deve ser administrado com cautela em pacientes hemorrágicos insulino-dependentes. Nestes pacientes pode ser observado hipoglicemia que pode ser precedida, após 2-3 horas, de hiperglicemia. É portanto aconselhável verificar regularmente a glicemia (a cada 3-4 horas) tentando evitar um fornecimento adicional de açúcar devido ao aumento temporário da dose de insulina.

Nos casos de fístulas pancreáticas ou intestinais devidas a problemas inflamatórios ou neoplásicos, é necessário tratar primeiramente tais casos.

Gravidez e lactação

Nos estudos de reprodução em animais, não demonstrou risco fetal, no entanto não foram realizados estudos controlados em mulheres grávidas.

Entretanto, Stilamin® é contraindicado no período de gravidez, durante a lactação ou no período pré-natal, em razão de seus efeitos inibitórios na secreção de hormônio do crescimento.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Até o momento, não existem dados sobre efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais

Não estão disponíveis estudos clínicos a respeito da administração de Stilamin® a crianças e adolescentes abaixo de 16 anos de idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A somatostatina prolonga o efeito hipnótico do hexobarbital e potencializa a ação do pentetrazol. Sendo assim Stilamin® não deve ser administrado concomitantemente com essas substâncias, somente após o encerrado o efeito das mesmas.

Estudos publicados com somatostatina demonstraram que o uso concomitante desta substância com a morfina reduz o efeito analgésico da morfina.

Incompatibilidades

Stilamin® não deve ser misturado com soluções contendo glicose ou frutose

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Stilamin® deve ser mantido em lugar fresco e em temperatura não superior a 25°C.

Nesta condição, Stilamin® é estável por 36 meses.

Após a reconstituição em solução fisiológica ou em solução de glicose a 5% a estabilidade é de 24 horas até a temperatura de 25°C. Por razões microbiológicas, recomenda-se sua utilização imediatamente após a reconstituição e a diluição, respectivamente.

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.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tratamento da hemorragia aguda severa do trato gastrointestinal alto: salvo orientação em contrário, Stilamin® deverá ser administrado em solução salina estéril e apirogênica por infusão intravenosa contínua na dose de 3,5 mcg /kg/hora (em média 250 mcg /hora).

Uma vez cessada a hemorragia o tratamento deverá ser continuado por 48-72 horas, com o objetivo de se evitar o ressangramento. O tratamento completo não deverá exceder 120 horas; na verdade, a utilidade de um período de infusão mais longo não foi ainda estabelecido.

Tratamento profilático de complicações pós-operatórias consequentes à cirurgia pancreática: Stilamin® deverá ser administrado desde o início da intervenção cirúrgica (250 mcg /hora) e o tratamentodeverá ser mantido por 5 dias.

Modo de usar

O conteúdo da ampola com substância ativa deve ser reconstituído imediatamente antes do uso, com solução fisiológica salina ou com uma solução de glicose a 5%. A diluição é

ajustada para que seja garantida a taxa de infusão de 250µg de somatostatina/hora. A utilização de uma seringa de perfusão é recomendada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A administração de somatostatina pode causar transitoriamente náusea, tontura e rubor na face. Estas reações aparecem quando o fármaco é injetado por via intravenosa muito rápida e não durante infusão contínua.

Estudos publicados com somatostatina demonstraram que:

- Arritmias foram raramente relatadas durante a infusão;
- Hipersecreção de rebote de hormônio de crescimento ocorreu após a interrupção da infusão;
- Náusea, vômitos, diarreia e cólicas abdominais foram relatadas durante o uso. Em um estudo controlado, náusea, vômito ou ambos foram relatados em 25% dos pacientes em tratamento de varizes com infusão de somatostatina;
- Leucocitose foi relatada em pacientes com artrite psoriática em tratamento com somatostatina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária -NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existem dados nem referências ou citações clínicas referentes à superdose. No caso de qualquer suspeita de superdose deve ser efetuada monitoração pela equipe médica que atende o paciente que está recebendo infusão contínua.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1124. 0181

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

Fabricado por:

Merck Serono S.A.

Aubonne - Suíça

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevideu – Uruguai

Importado por:

Serono Produtos Farmacêuticos Ltda.

Av. das Nações Unidas, 12995 – 30º andar

São Paulo – SP

CNPJ 27.944.313/0001-54

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/06/2014.



STILAMIN®
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	Pó liófilo para sol.inj. 3 mg
			18/01/2011	045592/11-0	10270 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	Não se aplica (Adequação à RDC 47/09 transformada em notificação, conforme permitido pela RDC 60/2012	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	Pó liófilo para sol.inj. 3 mg