

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 consequentes 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 octreotide 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 melhorias 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 octreotide 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 complicações 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 antissecrétórios, 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 fistulas 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 tratamento deverá 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 250 μ g 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 continua.

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.

Montevidéu – 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 |