

Stilamin[®]

somatostatina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável.

Caixa com 1 ampola com 3 mg.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO EXCLUSIVAMENTE INTRAVENOSO POR INFUSÃO CONTÍNUA

COMPOSIÇÃO

Cada ampola contém:

somatostatina (sob forma de acetato) - 3 mg

Excipiente: manitol

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 de 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 em 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 octreotida a um antagonista H₂ (7 estudos com cimetidina e 5 estudos com ranitidina) ou ao 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 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 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 complicação e pacientes que necessitaram de cirurgia. Em PA leve, nenhum agente demonstrou ter valor. Em PA grave, tanto SS quanto OC foram benéficas 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, octreotide 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 às 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 pentetazol. Sendo assim, Stilamin[®] não deve ser administrado concomitantemente com essas substâncias, somente após 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

Com exceção de uma solução de glicose a 5%, Stilamin[®] não deve ser misturado com outras soluções contendo açúcar.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura abaixo de 25°C, proteger da luz e da umidade excessiva.

Nesta condição, Stilamin[®] é estável por 36 meses.

A ampola contém pó liofilizado branco.

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. A solução reconstituída deve apresentar-se límpida e praticamente livre de partículas visíveis.

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 estabelecida.

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 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.

As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como:

Muito comuns ($\geq 1/10$)

Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Muito raras ($< 1/10.000$)

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios cardiovasculares:

Frequência desconhecida: rubor, bradicardia.

Distúrbios do sistema imunológico:

Frequência desconhecida: reação alérgica (por exemplo, erupção cutânea, prurido), reação anafilactoide, choque anafilático (por exemplo, dispneia, diminuição da pressão arterial).

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

Frequência desconhecida: reação hipoglicêmica, hipoglicemia, açúcar no sangue diminuído, açúcar no sangue aumentado, hiperglicemia.

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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. 1.0089.0382

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

Fabricado por:
AlfaSigma S.p.A.
Alanno - Itália

Embalado por:
Ares Trading Uruguay S.A.
Montevidéo – Uruguai

Importado por:
MERCK S.A.
CNPJ 33.069.212/0001-84
Estrada dos Bandeirantes, 1099
Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 727-7293
www.merck.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/01/2022.



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
13/01/2022		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/01/2022		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Reações adversas	VP/VPS	Pó liófilo para sol.inj. 3 mg
04/05/2021	1716335/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/01/2020	0088545/20-2	11041 RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	Resolução RE 1.468, de 08/04/2021 (DOU 12/04/2021)	VP/VPS: Dizeres legais VP: Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	Pó liófilo para sol.inj. 3 mg
24/02/2021	0738651/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2021	0738651/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Reações adversas (alerta Vigimed)	VPS	Pó liófilo para sol.inj. 3 mg
25/03/2020	0898482/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2020	0124257/20-1	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	Resolução RE 527, de 20/02/2020 (DOU 26/02/2020)	VP/VPS: Exclusão da bula individual da apresentação contendo diluente.	VP/VPS	Pó liófilo para sol.inj. 3 mg
26/06/2019	0563133/19-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2017	2136817/17-1	11092 RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação	Resolução-RE 97, de 11/01/2018 (DOU 15/01/2018)	VP/VPS: Apresentações / Composição VPS: Reações adversas	VP/VPS	Pó liófilo para sol.inj. 3 mg

STILAMIN® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
20/06/2017	1233872/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2017	1233872/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Interações medicamentosas	VPS	Pó líofilo para sol.inj. 3 mg
10/10/2016	2374612/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2016	2374612/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Composição (ajuste nomenclatura); Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	Pó líofilo para sol.inj. 3 mg
06/04/2016	1491505/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2008	469541/08-1	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de transferência de titularidade de registro (incorporação de empresa)	Resolução - RE nº 81, de 9 de janeiro de 2015 (DOU 12/01/2015)	VP/VPS: Dizeres legais (Titular do registro)	VP/VPS	Pó líofilo para sol.inj. 3 mg
30/06/2014	0512365/14-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0512365/14-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	Pó líofilo 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 líofilo para sol.inj. 3 mg

Obs: os peticionamentos de 18/01/2011 e de 30/06/2014 foram realizados em nome de Serono Produtos Farmacêuticos Ltda, antigo titular do registro.