sinvastatina

Medicamento genérico
Lei nº 9.787, de 1999

10mg, 20mg, 40mg e 80mg

Comprimidos revestidos

USO ADULTO
USO ORAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 10 mg e 20 mg de sinvastatina em embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 40 mg de sinvastatina em embalagens contendo 10 e 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 80 mg de sinvastatina em embalagem contendo 10 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:
sinvastatina ..... 10 mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido (ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, hidroxianisol butilado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprolose, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho).

Cada comprimido revestido de 20mg contém:
sinvastatina ..... 20 mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido (ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, hidroxianisol butilado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprolose, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho).

Cada comprimido revestido de 40 mg contém:
sinvastatina ..... 40 mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido (ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, hidroxianisol butilado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprolose, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho).

Cada comprimido revestido de 80 mg contém:
sinvastatina ..... 80 mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido (ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, hidroxianisol butilado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprolose, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: A sinvastatina é um medicamento altamente eficaz para reduzir o colesterol, quando a dieta apenas for insuficiente.
Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Proteger da umidade.
Prazo de validade: Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação. Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na parte externa da embalagem. Não utilize o medicamento após o vencimento do prazo de validade.
Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS OU QUE POSSAM FICAR GRÁVIDAS DURANTE O TRATAMENTO.
Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Interrupção de tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas: Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. A sinvastatina geralmente é bem tolerada. A maioria dos efeitos adversos tem sido de natureza leve e transitória; os mais comuns são distúrbios digestivos e os menos comuns, fraqueza e cefaléia. Menos comuns ainda são dores, dolorimento ou fraqueza muscular, problemas no fígado e hipersensibilidade (reações alérgicas que podem ter vários sintomas, incluindo dores nas articulações, febre e falta de ar). **Considerando-se que os problemas musculares em raras ocasiões são graves, procure seu médico imediatamente se você apresentar dor, dolorimento ou fraqueza muscular.** Informe ao seu médico se você apresentar um sintoma incomum ou se um sintoma conhecido persistir ou piorar.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.
Ingestão concomitante com outras substâncias: Enquanto você estiver tomando sinvastatina, seu médico deve ser informado sobre todos os medicamentos que está tomando ou planeja tomar, incluindo os medicamentos adquiridos sem prescrição médica. Você deve informar que está tomando sinvastatina a qualquer médico que prescreva um novo medicamento para você. Uma vez que a administração concomitante de sinvastatina e alguns medicamentos pode aumentar o risco de problemas musculares, é particularmente importante informar ao médico se você está tomando ciclosporina, agentes antifúngicos (tais como o itraconazol ou o cetoconazol), derivados do ácido fíbrico (tais como genfibrozila e bezafibrato), os antibióticos eritromicina e claritromicina, inibidores da protease do HIV (tais como o indinavir, o nelfinavir, o ritonavir e o saquinavir), o antidepressivo nefazodona, amiodarona (medicamento usado para o tratamento de alterações do ritmo dos batimentos cardíacos), verapamil ou diltiazem (medicamentos utilizados para o tratamento de pressão alta, angina ou outras afecções cardíacas) ou doses altas (≥ 1 g /dia) de niacina ou de ácido nicotínico. Também é importante informar ao seu médico se você estiver tomando anticoagulantes (medicamentos que evitam a formação de coágulos sanguíneos) como a varfarina e a femprocumona ou fenofibrato, outro derivado do ácido fíbrico.
Contra-indicações e precauções: A sinvastatina é contra-indicada para pacientes hipersensíveis a qualquer um de seus componentes, para pacientes com doenças do fígado ativas e durante a gravidez e a lactação. Caso ocorra gravidez, suspenda o tratamento e avise seu médico imediatamente.
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

A sinvastatina é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*. Após a ingestão, sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada ao β-hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaril-co-enzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que sinvastatina é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides e VLDL-colesterol; e para aumentar o HDL-colesterol na forma familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas se mostre insuficiente. Observam-se respostas acentuadas em duas semanas e respostas terapêuticas máximas ocorrem em 4 a 6 semanas. A resposta mantém-se com a continuidade da terapia. Quando a terapia com sinvastatina é interrompida, os níveis de colesterol e lípides voltam aos níveis anteriores ao tratamento.

FARMACOCINÉTICA

A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude desta conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA, a qual participa de muitos processos de biossíntese no organismo.
Em estudos com animais, a sinvastatina demonstrou alta seletividade pelo fígado após administração oral, onde atingiu concentrações consideravelmente mais altas do que em tecidos não-alvo. A sinvastatina sofre amplo metabolismo de primeira passagem no fígado, principal local para sua ação, com subseqüente excreção na bile. A exposição sistêmica à forma ativa da sinvastatina em humanos é inferior a 5% da dose oral; destes, 95% estão ligados às proteínas plasmáticas.

ESTUDOS DE EFICÁCIA

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total no período basal entre 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte; em 42%, o risco de morte por DAC; e em 37% o risco de infarto do miocárdio não-fatal comprovado no hospital. Além disso, sinvastatina reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (*bypass* da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com *diabetes melitus,* o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, a sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos cerebrovasculares fatais e não fatais (acidente vascular cerebral e ataques isquêmicos transitórios) em 28%.
No Estudo de Proteção do Coração - *Heart Protection Study* (HPS), os efeitos do tratamento com sinvastatina durante um período de acompanhamento de 5,3 anos, em média, foram avaliados em 20.536 pacientes com ou sem hiperlipidemia e alto risco de eventos coronarianos, em decorrência de diabetes, antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença cerebrovascular, doença vascular periférica ou doença coronariana. No período basal, 33% apresentavam níveis de LDL inferiores a 116 mg/dL; 25%, entre 116 mg/dL e 135 mg/dL e 42%, superiores a 135 mg/dL.
Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, sinvastatina 40 mg/dia comparada ao placebo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, em conseqüência da redução de mortes por doença coronariana (18%). A sinvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos relevantes (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. A sinvastatina reduziu a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana (incluindo *bypass* ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) e procedimentos de revascularização periférica e outros procedimentos de revascularização não coronarianos, em 30% e 16%, respectivamente. A sinvastatina reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, a sinvastatina reduziu o risco de hospitalização por angina em 17%. Os riscos de eventos coronarianos e vasculares relevantes (um desfecho composto que incluiu os eventos coronarianos relevantes, AVC ou procedimentos de revascularização) foram reduzidos em cerca de 25% em pacientes com ou sem doença coronariana, incluindo pacientes com diabetes e pacientes com doença periférica ou cerebrovascular. Além disso, no subgrupo de pacientes com diabetes, a sinvastatina reduziu o risco do desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputação de membros inferiores ou úlceras nas pernas em 21%. As reduções de risco produzidas pela sinvastatina nos eventos relevantes, vasculares e coronarianos, foram evidentes e consistentes independentemente da idade e do sexo do paciente, dos níveis de LDL-C, HDL-C, TG, apolipoproteína A-I ou apolipoproteína B no período basal, da presença ou ausência de hipertensão, dos níveis de creatinina até o limite para inclusão de 2,3 mg/dL, da presença ou ausência de medicações cardiovasculares (aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] ou bloqueadores dos canais de cálcio) no período basal, de tabagismo, de ingestão de álcool ou de obesidade. Ao final de 5 anos, 32% dos pacientes no grupo placebo estavam tomando uma vastatina (fora do protocolo do estudo); portanto, as reduções de risco observadas subestimam o real efeito da sinvastatina.
Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, que utilizou angiografia coronariana quantitativa e envolveu 404 pacientes, a sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, ao passo que as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos em pacientes que receberam tratamento-padrão.
As análises de subgrupo de dois estudos que incluíram 147 pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) demonstraram que 20 a 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de triglicérides em 21% a 39% (placebo: 11% a 13%), de LDL-colesterol em 23% a 35% (placebo: +1% a +3%) e do colesterol não HDL, em 26% a 43% (placebo: +1% a +3%) e aumentou o HDL-C em 9% a 14% (placebo: 3%).
Em outra análise de subgrupo de sete pacientes com disbetalipoproteinemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de LDL-C, inclusive das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) em 51% (placebo: 8%) e de VLDL-colesterol + IDL em 60% (placebo: 4%).

INDICAÇÕES

Pacientes Sob Alto Risco De Doença Coronariana Ou Com Doença Coronariana (DAC)
Em pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra doença cerebrovascular, de doença vascular periférica ou com doença coronariana, a sinvastatina é indicada para:
- reduzir o risco de mortalidade total (por todas as causas) por meio da redução de mortes por doença coronariana;
- reduzir o risco dos eventos vasculares relevantes (um composto de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença coronariana, AVC ou procedimentos de revascularização);
- reduzir o risco dos eventos coronarianos relevantes (um composto de infarto do miocárdio não fatal ou mortes por doença coronariana);
- reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC);
- reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio (incluindo bypass ou angioplastia coronariana transluminal percutânea);
- reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização periférica e outros, não coronarianos;
- reduzir o risco de hospitalização por angina.

Em pacientes com diabetes, a sinvastatina reduz o risco de desenvolvimento de complicações periféricas macrovasculares (um composto de procedimentos de revascularização periférica, de amputações dos membros inferiores ou de úlceras das pernas).
Em pacientes hipercolesterolêmicos com doença coronariana, a sinvastatina retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Pacientes com Hiperlipidemia
- A sinvastatina é indicada como adjuvante à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B (apo B) e triglicérides e para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica (tipo IIa de Fredrickson) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo IIb de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol.
- A sinvastatina é indicada para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).
- A sinvastatina é indicada para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).
- A sinvastatina também é indicada como adjuvante à dieta e outras medidas não dietéticas para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
- Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas;
- Gravidez e lactação (veja **PRECAUÇÕES, Gravidez e Nutrizes**).

PRECAUÇÕES

MIOPATIA/RABDOMIÓLISE

A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza muscular associada a aumentos de creatinina quinase (CK) > 10 vezes o limite superior da normalidade. A miopatia algumas vezes assume a forma de rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobinúria que, raramente, foi fatal.
O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma.
O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pelo uso concomitante de sinvastatina com:
Inibidores potentes da CIP3A4: ciclosporina, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com doses mais altas de sinvastatina (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Interações com CYP3A4**).
Outros medicamentos: genfibrozila e outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina particularmente com doses mais altas de sinvastatina (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Interações com medicações hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administradas isoladamente**). Não há evidência que o risco de miopatia exceda a soma do risco individual de cada agente quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente.
Amiodarona ou verapamil com doses mais altas de sinvastatina (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Interações com outros medicamentos**). Em um estudo clínico em andamento, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que estavam recebendo amiodarona e 80 mg de sinvastatina.
Diltiazem: Pacientes em tratamento concomitante com diltiazem e sinvastatina 80 mg apresentaram um pequeno aumento no risco de miopatia. O risco de miopatia é de aproximadamente 1% nesses pacientes. Em estudos clínicos, o risco de miopatia em pacientes que receberam 40 mg de sinvastatina com diltiazem foi semelhante ao de pacientes que receberam 40 mg de sinvastatina sem diltiazem (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas**).
O risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose. Em estudos clínicos, nos quais os pacientes foram cuidadosamente monitorados e algumas medicações que interagiam com a sinvastatina foram excluídas, a incidência foi de aproximadamente 0,03% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e 0,4% com 80 mg.
Conseqüentemente:
1. O uso de sinvastatina concomitantemente com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona deve ser evitado. Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina ou claritromicina for inevitável, o tratamento com a sinvastatina deverá ser interrompido. O uso concomitante com outros medicamentos cujos efeitos inibitórios no citocromo CYP3A4 são potentes em doses terapêuticas, deve ser evitado, a menos que os benefícios do tratamento combinado superem o risco aumentado.
2. A dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg ao dia em pacientes que estiverem recebendo concomitantemente ciclos-

FORMATO: 130 x 420 mm
COR: Black
CODIGO: BU0225
FINALIZAÇÃO: DOBRADA (01 pré-dobra horizontal finalizando 210mm)
MODELO DE BULA: 2snvcr4
SUBSTITUI O CÓDIGO: Primeira emissão

porina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (≥ 1g/dia) de niacina. O uso combinado de sinvastatina com esses agentes deve ser evitado a menos que os benefícios possam superar os riscos aumentados resultantes da combinação desses medicamentos. Deve-se ter cautela quando o fenofibrato for prescrito com sinvastatina, já que cada agente pode causar miopatia quando administrado isoladamente. A adição de fibratos ou niacina à sinvastatina propicia tipicamente, pequena redução adicional do LDL-C, porém reduções adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C podem ser obtidos. Em estudos clínicos pequenos, de curto prazo, com monitorização cuidadosa, foram usadas combinações de fibratos ou niacina com baixas doses de sinvastatina sem relatos de miopatia.

3. A dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg ao dia em pacientes que estejam recebendo concomitantemente amiodarona ou verapamil. O uso combinado da sinvastatina em doses maiores do que 20 mg ao dia, com amiodarona ou verapamil deve ser evitado, a menos que o benefício clínico possa superar o risco aumentado de miopatia.

4. Todos os pacientes que iniciam um tratamento com sinvastatina, ou aqueles para os quais a dose de sinvastatina for aumentada, devem ser advertidos quanto ao risco de miopatia e avisados para relatar prontamente qualquer dor, dolorimento ou fraqueza muscular inexplicados. O tratamento com sinvastatina deve ser descontinuado imediatamente se houver suspeita de miopatia ou se esta for diagnosticada. A presença desses sintomas e/ou CK > 10 vezes o limite superior da normalidade indicam miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes interrompem prontamente o tratamento, os sintomas musculares e o aumento de CK desaparecem. Deve-se considerar a avaliação periódica dos níveis de CK para pacientes que vão iniciar o tratamento com sinvastatina ou para aqueles cuja dose está sendo aumentada, mas não há garantias de que esse monitoramento evitará miopatia.

5. Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com a sinvastatina apresentavam antecedentes clínicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente como conseqüência de *diabetes melitus* de longa duração. Esses pacientes requerem monitoração mais rigorosa. O tratamento com sinvastatina deve ser temporariamente interrompido alguns dias antes de uma cirurgia eletiva de vulto e diante de qualquer afecção clínica ou cirúrgica importante.

Efeitos Hepáticos: Em estudos clínicos, ocorreram aumentos persistentes (acima de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando o medicamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases caíram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados à icterícia ou outros sintomas ou sinais clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática alterados antes da terapia com a sinvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool. No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S) (veja **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**), o número de pacientes com transaminases elevadas (acima de três vezes o limite superior da normalidade) mais de uma vez durante o estudo, não foi significativamente diferente entre os grupos sinvastatina e placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A freqüência dos aumentos isolados de TGP (ALT) para três vezes o limite superior da normalidade foi significativamente mais alta no grupo da sinvastatina no primeiro ano do estudo (20 vs. 8, p = 0,023), mas não posteriormente. O aumento de transaminases resultou em descontinuação da terapia para oito pacientes do grupo da sinvastatina (n = 2.221) e para cinco do grupo placebo (n = 2.223). Dos 1.986 pacientes no 4S tratados com a sinvastatina cujos testes de função hepática eram normais no período basal, somente oito (0,4%) apresentaram aumentos consecutivos > 3 vezes o limite superior da normalidade de enzimas hepáticas e/ou foram descontinuados por aumento de transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento mediano) do estudo. A dose inicial de sinvastatina para todos os pacientes do estudo foi de 20 mg; 37% foram titulados para 40 mg.

Em dois estudos clínicos controlados, que envolveram 1.105 pacientes, a incidência - aos 6 meses - de aumentos persistentes de transaminases considerados relacionados ao medicamento foi de 0,7% e 1,8%, com as doses de 40 mg e 80 mg, respectivamente.

No estudo HPS (veja **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de sinvastatina ou placebo, a incidência de transaminases elevadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmada em exames repetidos) foi de 0,21% (n = 21) para pacientes tratados com sinvastatina e de 0,09% (n = 9), no grupo placebo. Recomenda-se solicitar testes de função hepática antes de iniciar a terapia e posteriormente, quando clinicamente indicado. Pacientes titulados para doses de 80 mg devem realizar mais um teste antes da titulação, 3 meses depois da titulação para a dose de 80 mg e, a seguir, periodicamente (por exemplo, de 6 em 6 meses) durante o primeiro ano de tratamento. Deve-se dar especial atenção aos pacientes que apresentarem aumento de transaminases séricas e, nesses pacientes, as avaliações laboratoriais devem ser imediatamente repetidas e, a seguir, realizadas com maior freqüência. Deve-se descontinuar o medicamento se os níveis de transaminases mostrarem evidência de progressão, particularmente se aumentarem acima de três vezes o limite superior da normalidade e persistirem nesse patamar. Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentem histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contra-indicações para o uso da sinvastatina. A exemplo do que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas após o tratamento com a sinvastatina; essas alterações ocorreram logo após o início da terapia, foram geralmente transitórias, assintomáticas e não exigiram interrupção do tratamento.

Avaliações Oftalmológicas: É esperado que, com o passar do tempo, ocorra aumento da prevalência de opacidade do cristalino como resultado do envelhecimento, mesmo na ausência de qualquer terapia medicamentosa. Dados atuais de estudos clínicos a longo prazo não indicam efeito adverso da sinvastatina no cristalino humano.

Gravidez: Categoria de risco: X. A sinvastatina é contra-indicada durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 100 gestações acompanhadas prospectivamente, de mulheres grávidas expostas a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado, a incidência de anomalias congênitas, abortos espontâneos, morte fetal/natimortos, foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 3 a 4 vezes ou maior do que a incidência conhecida. Em 89% das gestações acompanhadas prospectivamente, o tratamento com sinvastatina foi iniciado antes da gravidez e descontinuado durante o primeiro semestre de gestação, quando a gravidez foi constatada.

A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o risco a longo prazo associado a hipercolesterolemia primária. Por essas razões, a sinvastatina não deve ser usada por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com sinvastatina deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).

Nutrizes: Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno e podem causar reações adversas graves, **mulheres que estejam recebendo sinvastatina não devem amamentar** (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS OU QUE POSSAM FICAR GRÁVIDAS DURANTE O TRATAMENTO.

Uso Pediátrico: A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas. Até o momento, a sinvastatina não é recomendada para uso pediátrico.

Uso em Idosos: A eficácia da sinvastatina avaliada pela redução do colesterol total e do LDL-colesterol, em pacientes com mais de 65 anos de idade em estudos clínicos controlados, foi semelhante à observada na população geral e não houve aumento evidente na freqüência de achados adversos clínicos ou laboratoriais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com o CIP3A4

A sinvastatina é metabolizada pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, mas não exerce atividade inibitória sobre ela; conseqüentemente, não é esperado que afete as concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados pela CIP3A4. Inibidores potentes da CIP3A4 (abaixo) aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina.

Veja **PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise** e **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

Itraconazol, Cetoconazol, Eritromicina, Claritromicina, Inibidores da protease do HIV, Nefazodona e Ciclosporina.

Interações com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente

O risco de miopatia também é aumentado pelos seguintes medicamentos hipolipemiantes que não são inibidores potentes da CIP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente.

Veja **PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**.

Genfibrozila

Outros fibratos (exceto fenofibrato): não há evidência de que o risco de miopatia exceda a soma do risco individual de cada agente quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente.

Niacina (ácido nicotínico) (>1 g/dia)

Outras interações medicamentosas

Amiodarona ou verapamil: O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona ou verapamil com doses mais altas de sinvastatina (veja **PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

Diltiazem: Pacientes em tratamento concomitante com diltiazem e sinvastatina na dose de 80 mg apresentaram pequeno aumento do risco de miopatia (veja **PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

Outras interações

O suco de grapefruit contém um ou mais componentes que inibem o CIP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por este sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 mL diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. Entretanto, quantidades muito grandes (acima de 1 litro diariamente) aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase durante a terapia com a sinvastatina e devem ser evitadas (veja **PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

Derivados Cumarínicos: Em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários normais e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como INR (International Normalized Ratio), aumentou em relação aos valores do período basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntários e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estejam tomando anticoagulantes cumarínicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a sinvastatina e sempre que necessário durante a fase inicial do tratamento para assegurar que não ocorra nenhuma alteração significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina poderá ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificação da dose ou de descontinuação da sinvastatina. A terapia com sinvastatina não foi associada a sangramento ou alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

REAÇÕES ADVERSAS

A sinvastatina é geralmente bem tolerada; a maioria das experiências adversas foi de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos controlados por causa de reações adversas atribuíveis a sinvastatina.

Em estudos clínicos controlados realizados antes da comercialização, os efeitos adversos que ocorreram a uma freqüência de 1% ou mais, considerados pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionados à sinvastatina foram: dor abdominal, constipação e flatulência. Outros efeitos adversos que ocorreram em 0,5% a 0,9% dos pacientes foram astenia e cefaléia.

Miopatia foi raramente relatada.

No Estudo HPS (veja **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**) que envolveu 20.536 pacientes que receberam 40 mg/dia de sinvastatina (n = 10.269) ou placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes que receberam sinvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em média. Neste "megaestudo", somente os efeitos adversos graves e as descontinuações por quaisquer efeitos adversos foram documentados. As taxas de descontinuação por efeitos adversos foram comparáveis (4,8% dos pacientes que receberam sinvastatina, em comparação a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam sinvastatina. Aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado pela repetição do exame), ocorreu em 0,21% (n = 21) dos pacientes que receberam sinvastatina em comparação com 0,09% (n = 9) dos pacientes que receberam placebo.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S) (veja **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**), que envolveu 4.444 pacientes que receberam 20-40 mg/dia de sinvastatina (n = 2.221) ou placebo (n = 2.223), os perfis de segurança e de tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos durante o período mediano de 5,4 anos do estudo.

Em estudos clínicos não controlados ou após a comercialização, também foram relatados os seguintes efeitos adversos: náuseas, diarréia, erupção cutânea, dispepsia, prurido, alopecia, tontura, câimbras musculares, mialgia, pancreatite, parestesia, neuropatia periférica, vômitos e anemia. Raramente ocorreram rabdomiólise e hepatite/icterícia. Raramente foi relatada uma síndrome de hipersensibilidade com algumas das seguintes características: angiodema, síndrome semelhante ao lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de VHS, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor facial e do pescoço, dispnéia e mal-estar.

Alterações de exames laboratoriais

Relatos de aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de γ-glutamil transpeptidase. As anormalidades dos testes de função hepática foram, em geral, leves e transitórias. Foram relatados aumentos dos níveis de creatinina quinase sérica (CK) derivada da musculatura esquelética (veja **PRECAUÇÕES**).

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A variação posológica de sinvastatina é de 5-80 mg/dia, administrados em dose única, à noite. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos a intervalos não inferiores a 4 semanas, até o máximo de 80 mg/dia, administrados em dose única, à noite.

Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana

A dose inicial usual de sinvastatina é de 40 mg/dia, administrada em dose única, à noite, para os pacientes de alto risco para doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabete, histórico de AVC ou de outra doença cerebrovascular, doença vascular periférica ou doença coronariana. O tratamento pode ser iniciado simultaneamente à dieta e aos exercícios.

Pacientes com hiperlipidemia (não incluídos nas categorias de risco já descritas)

O paciente deve iniciar uma dieta-padrão redutora de colesterol antes de receber sinvastatina a qual deverá ser mantida durante o tratamento com sinvastatina.

A dose inicial usual é de 20 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes que necessitem de redução mais acentuada do LDL-C (mais de 45%) podem iniciar com a dose de 40 mg/dia. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem ser tratados com uma dose inicial de 10 mg de sinvastatina. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos conforme especificado acima.

Pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica

Com base nos resultados de um estudo clínico controlado, a posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 40 mg/dia, à noite, ou 80 mg/dia em 3 doses divididas, 2 de 20 mg durante o dia e uma dose noturna de 40 mg. Nesses pacientes, a sinvastatina deve ser um adjuvante a outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese de LDL) ou deve ser utilizado quando esses tratamentos não estiverem disponíveis.

Terapia concomitante

A sinvastatina é eficaz isoladamente ou em combinação com os seqüestrantes de ácidos biliares. Se a sinvastatina for utilizada concomitantemente com ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipidemiantes de niacina (≥ 1g/dia), a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se a sinvastatina for utilizada concomitantemente com amiodarona ou verapamil, a dose de sinvastatina não pode ser maior do que 20 mg/dia (veja **PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise** e **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Posologia na insuficiência renal

Uma vez que a excreção renal de sinvastatina não é significativa, não devem ser necessárias modificações posológicas para pacientes com insuficiência renal moderada.

Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração plasmática de creatinina < 30 mL/min), deve-se avaliar cuidadosamente o uso de doses maiores do que 10 mg/dia; se forem extremamente necessárias, deverão ser administradas com cautela (veja **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**).

SUPERDOSAGEM

Foram relatados poucos casos de superdosagem; a dose máxima ingerida foi de 3,6 g. Todos os pacientes recuperaram-se sem seqüelas. Devem ser adotadas medidas gerais.

PACIENTES IDOSOS

Em estudos clínicos controlados, a eficácia da sinvastatina, avaliada pela redução dos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol em pacientes com mais de 65 anos de idade foi semelhante à observada na população geral e não houve aumento evidente na freqüência de achados clínicos ou laboratoriais adversos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.1213.0368

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães
CRF-SP nº 12.449

N° do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Fabricado por: MEDLEY S.A. Indústria Farmacêutica
Rua Macedo Costa, nº 55 - Campinas - SP
CNPJ nº 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira

Biosintética
Cuidados pela vida

BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-06 - Indústria Brasileira
Biosintética Assistance: 0800-0151036
www.biosintetica.com.br

BU0225