

sinvastatina



FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES:

Embalagens contendo 10, 20 e 30 comprimidos revestidos de 5 mg.
Embalagens contendo 10, 20, 30, 60 (embalagem fracionável) e 90 (embalagem fracionável) comprimidos revestidos de 10 mg.
Embalagens contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos de 20 mg, 40 mg e 80 mg.

USO ADULTO USO ORAL

Composição:

Cada comprimido revestido de 5 mg contém:
sinvastatina5 mg
excipientes q.s.p*1 com rev

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:
sinvastatina10 mg
excipientes q.s.p**1 com rev

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:
sinvastatina.....20 mg
excipientes q.s.p**1 com rev

Cada comprimido revestido de 40 mg contém:
sinvastatina40 mg
excipientes q.s.p**1 com rev

Cada comprimido revestido de 80 mg contém:
sinvastatina80 mg
excipientes q.s.p**1 com rev

*lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, butilidroxitolueno, ácido cítrico, ácido ascórbico, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, hipromelose + macrogol, etilcelulose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, álcool etílico, cloreto de metileno.

**lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, butilidroxitolueno, ácido cítrico, ácido ascórbico, copovidona, dióxido de silício, ácido esteárico, hipromelose + macrogol, etilcelulose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, álcool etílico.

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

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade

O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Gravidez e lactação

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após seu término. Informar ao seu médico se está amamentando. Caso ocorra gravidez, suspenda imediatamente o tratamento e avise seu médico.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Caso ocorra gravidez, suspenda imediatamente o tratamento e avise seu médico.

Reações adversas

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. A sinvastatina é geralmente 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 cefaleia. Menos comuns ainda são dores, dorimento 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, dorimento ou fraqueza muscular.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Informe a qualquer médico que prescreva um novo medicamento para, que você está tomando sinvastatina. Uma vez que a administração concomitante de sinvastatina e alguns medicamentos podem aumentar o risco de problemas musculares, é particularmente importante informar ao médico se você está tomando ciclosporinas, agente antifúngicos (tais como itraconazol ou cetoconazol), derivados do ácido fibríco (tais como genfibrozila e bezafibrato), os antibióticos nitrocinina 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 tratamento de alterações dos batimentos cardíacos), verapamil ou diltiazem (medicamento utilizado 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 lemprocumona ou fenofibrato, outro derivado do ácido fibríco.

Contraindicações e Precauções

A sinvastatina é contraindicada 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 imediatamente o tratamento e avise seu médico.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

A sinvastatina é um agente redutor de colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*. Após a ingestão oral, a sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisado o seu correspondente b-hidroxiácido. Esse é o principal metabólito e o inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutami-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa na biossíntese do colesterol. Como resultado, em estudos clínicos, a sinvastatina reduziu as concentrações do colesterol plasmático total e do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) e à lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Além disso, a sinvastatina aumentou o HDL-colesterol e reduziu os triglicérides plasmáticos. A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude dessa conversão ser um passo precoce na biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também metabolizada rapidamente de volta para acetil-CoA, que participa em muitos processos de biossíntese no organismo. Em estudos com animais, a sinvastatina demonstrou alta seletividade pelo fígado após doses orais, onde atingiu concentrações substancialmente mais altas do que em outros tecidos não alvo. A sinvastatina é extensivamente extraída na primeira passagem pelo fígado, que é seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga pela bile. A exposição sistêmica do homem à forma ativa da sinvastatina é inferior a 5% da dose oral. Destes, 95% estão ligados às proteínas plasmáticas. A sinvastatina tem sido estudada para o tratamento da hipercolesterolemia primária quando a dieta apenas for insuficiente. A sinvastatina foi altamente eficaz na redução do colesterol total e do LDL-colesterol, nas formas heterozigóticas familiares e não familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado era causa de preocupação. Observou-se uma resposta importante em duas semanas e a resposta terapêutica máxima ocorreu dentro de 4 a 6 semanas. A resposta foi mantida com a continuidade da terapia. Quando a terapia com sinvastatina é interrompida, tem-se demonstrado que os níveis de colesterol total voltam aos valores anteriores ao tratamento. No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina, o efeito da terapia com sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado, em 4.444 pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e com nível de colesterol total no período basal entre 212-309 mg/dl, durante 5,4 anos, em média. Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego, controlado com placebo, sinvastatina reduziu o risco de morte em aproximadamente 30% de morte por doença coronariana, em 42%; e de ocorrência de infarto do miocárdio não fatal, comprovado, em 37%. Além disso, a sinvastatina reduziu o risco de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio (bypass da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) em 37%. Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, com a utilização de angiografia coronariana quantitativa, envolvendo 404 pacientes, a

sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, enquanto 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) demonstram 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, 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 de 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 complicação periférica macrovasculares (um composto de procedimento de revascularização periférica de amputações de 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 de 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), quando a resposta à dieta e outras medidas não-farmacológicas for inadequadas. A sinvastatina, portanto, reduzaz razões LDL/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 indicado para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredricks).

A sinvastatina também é indicada como adjunto 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.

CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;
- Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas;
- Gravidez e lactação (veja PRECAUÇÕES, Gravidez e Nutrízes).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Miopatia / Rabdomiólise

A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase ocasionalmente causam miopatia, que se manifesta como dor, dorimento ou fraqueza muscular associado a aumentos de creatinina quinase (CK) > 10 vezes o limite superior da normalidade. A miopatia algumas vezes assume a rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobulinúria 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 (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 na dose de 80 mg apresentaram pequeno aumento do 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 a dose.

Em estudos clínicos, nos quais os pacientes foram cuidadosamente monitorados e algumas medicações que interagiam com a sinvastatina foram excluídas, as incidências foram de aproximadamente 0,03% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e 0,4% com 80 mg.

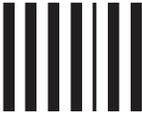
Conseqüentemente:

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 ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (> 1 g / dia) de niacina. O uso combinado de sinvastatina com esses agentes deve ser evitado a menos que os benefícios possam superar os riscos aumentados resultante 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, deve ser advertido quanto ao risco de miopatia e avisados para relatar prontamente qualquer dor, dorimento 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 garantia 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 consequência de diabetes melito 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 3 vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando o medicamento foi interrompido ou descontinuado nesses pacientes, os níveis de transaminase caíram lentamente para os níveis anteriores ao do tratamento. Os aumentos não foram associados a icterícia ou outros sinais ou sintomas clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática anormais antes da terapia com 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 3 vezes o limite superior da normalidade) mais uma vez durante o estudo, não foi significativamente diferente entre o grupo da sinvastatina e o do placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A frequência dos aumentos isolados de TGP (ALT) em 3 vezes o limite superior da normalidade foi significativamente maior no grupo da sinvastatina no primeiro ano de estudo (20 vs. 8, p=0,023), mas não posteriormente. Transaminases elevadas resultaram na descontinuação da terapia em 8 pacientes do grupo da sinvastatina (n=2.221) e 5 do grupo placebo (n=2.223). Dos 1.986 pacientes do 4S tratados com sinvastatina com testes de função hepática normais, somente 8 (0,4%) apresentaram aumentos nos testes de função hepática > 3 vezes o limite superior da normalidade e/ou descontinuaram devido às elevações das transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento mediano) do estudo. A dose inicial de sinvastatina para todos os pacientes do estudo foi de 20mg; 37% foram titulados para 40 mg.

Em dois estudos clínicos controlados, envolvendo 1.105 pacientes, a incidência aos 6 meses de elevações persistentes de transaminases hepáticas consideradas relacionadas à droga foi de 0,7% e 1,8% nas doses de 40 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 periodicamente, 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). Deve-se dar especial atenção aos pacientes que apresentarem aumento de transaminases séricas e, nesses pacientes, as avaliações laboratoriais devem ser repetidas e, a seguir, realizadas com maior frequência. 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 de persistirem nesse patamar. Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou tenham histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contra-indicações para o uso de 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 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: a sinvastatina é contraíndica durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados em mulheres grávidas. 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 200 gestações acompanhadas prospectivamente de mulheres expostas a sinvastatina ou a outro inibidor de HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado no primeiro trimestre de gravidez, a incidência de anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 2,5 vezes ou maior do que a incidência conhecida.

Embora não haja evidência de que a incidência de anomalias congênitas nos descendentes de pacientes expostos a sinvastatina ou a outro inibidor de HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o risco em longo prazo associado à 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 deve ser interrompido durante toda ou até que se comprovem que a paciente não está grávida (veja **Contraíndicações**).

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 estejam recebendo sinvastatina não devem amamentar** (veja **Contraíndicações**).

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 em estudos controlados, foi semelhante à observada na população geral e não houve aumento evidente na frequência 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; consequentemente, não é esperado que afete as concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados pela CIP3A4. Inibidores potentes de 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
- 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 evidências de que 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) a 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, paciente hipercolesterolêmico, a sinvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como Relação Internacional Normal ("INR"), 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 cumarínico deve ser determinado antes que necessário durante a fase inicial do tratamento para assegurar que não ocorra nenhuma alteração significativa. Uma vez que o tempo de protrombina tenha se estabilizado, a monitorização poderá ser realizada nos intervalos geralmente recomendados para os 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 com sangramento ou com alterações no 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 retirados dos estudos clínicos controlados em consequência das experiências adversas atribuíveis a sinvastatina.

Em estudos clínicos controlados realizados antes da comercialização, os efeitos adversos que ocorreram a uma frequência de 1%, ou mais, considerados pelo investigador como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionados à droga foram: dor abdominal, constipação e flatulência. Outros efeitos adversos que ocorreram em 0,5% a 0,9% dos pacientes foram astenia e cefaleia.

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 e de tolerabilidade foram comparáveis entre os pacientes que receberam sinvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em média. Neste megastudo, 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% do 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 20-40mg/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, diarreia, erupção cutânea, dispepsia, prurido, alopecia, tortura, câimbras musculares, mialgia, pancreatite, parestesia, neuropatia periférica, vômitos e anemia. Raramente foi relatada uma síndrome de hipersensibilidade com algumas das seguintes características: angiodema, síndrome do tipo lúpus, polimialgia reumática, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de VHS, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, vermelhidão, dispneia e mal-estar.

Achados de Testes Laboratoriais

Relatos de aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas foram raros. Foi relatado aumento da fosfatase alcalina e g-glutamil transpeptidase. As anormalidades nos testes de função hepática foram, em geral, leves e transitórias. Foram relatados aumentos nos 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, administrados em dose única, à noite, para pacientes de alto risco para doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, 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 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 sequestrastes de ácidos biliares. Se a sinvastatina for utilizada concomitantemente com ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes 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 (deuração 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 sequelas. Devem ser adotadas medidas gerais.

USO EM 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 foi semelhante à observada na população geral e não houve aumento evidente na frequência de achados clínicos ou laboratoriais adversos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.0235.0487
Farm. Resp.: Dra. Érika Santos Martins
CRF-SP nº 37.386

Registrado por:
EMS S/A
Rua Comendador Carlo Mário Gardano, 450
CEP: 09720-470 - São Bernardo do Campo - SP
CNPJ: 57.507.378/0001-01
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Comprimido revestido de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg
Fabricado por:
EMS S/A
Hortolândia/SP

Comprimido revestido de 5 mg
Fabricado por:
EMS S/A
São Bernardo do Campo/SP

Lote, Fabricação e Validade: veja cartucho



BU-1769 - LAETUS-238

