

## **SINVASCOR<sup>®</sup>**

**sinvastatina**

### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

SINVASCOR<sup>®</sup> 10 mg é apresentado com 30 comprimidos revestidos de cor rosa escuro.

SINVASCOR<sup>®</sup> 20 mg é apresentado com 30 comprimidos revestidos, sulcados de cor azul.

SINVASCOR<sup>®</sup> 40 mg é apresentado com 10 ou 30 comprimidos revestidos, sulcados de cor rosa.

SINVASCOR<sup>®</sup> 80 mg é apresentado com 10 ou 30 comprimidos revestidos, sulcados de cor amarelo.

### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido SINVASCOR<sup>®</sup> contém 10 mg, 20mg, 40mg e 80mg de sinvastatina.

Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

Excipientes: lactose, celulose, amido pré-gelatinizado, butilhidroxianisol, ácido ascórbico, estearato de magnésio (Sinvascor 10mg, 20mg e 40mg), ácido esteárico (Sinvascor 80mg), ácido cítrico anidro, dióxido de silício coloidal, dióxido de titânio, hipromelose. Corantes: óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo (Sinvascor 10 mg), corante azul brilhante laca (Sinvascor 20 mg), corante vermelho 40 laca (Sinvascor 40 mg), óxido de ferro amarelo (Sinvascor 80 mg).

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

##### **AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO**

SINVASCOR<sup>®</sup> reduz os níveis do mau colesterol (LDL-colesterol) e de substâncias gordurosas chamadas triglicérides e aumenta os níveis do bom colesterol (HDL- colesterol) no sangue. SINVASCOR<sup>®</sup> pertence à classe dos medicamentos denominados inibidores da hidroximetilglutaril-co-enzima A (HMG-CoA) redutase. SINVASCOR<sup>®</sup> diminui a produção de colesterol pelo fígado (a maior fonte de colesterol no organismo) e aumenta a remoção de colesterol da corrente sanguínea pelo fígado. SINVASCOR<sup>®</sup> reduz de forma significativa os níveis do mau colesterol (LDL-colesterol) e dos triglicérides e aumenta os níveis do bom colesterol (HDL-colesterol). Ao tomar SINVASCOR<sup>®</sup> e fazer dieta, você estará controlando a quantidade de colesterol que ingere e a quantidade que o seu organismo produz.

##### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO**

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade. Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original antes e depois da sua abertura.

##### **PRAZO DE VALIDADE**

36 meses a partir da data de fabricação. Atenção: Não utilizar o produto fora do prazo de validade impresso na embalagem. Após este prazo, o medicamento poderá perder gradativamente a eficácia, não se obtendo os resultados terapêuticos esperados.

##### **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 causa malformação ao feto durante a gravidez. SINVASCOR não deve ser utilizado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou com suspeita de estarem grávidas. Se engravidar durante o tratamento com SINVASCOR pare de tomar o medicamento e procure seu médico imediatamente. Mulheres que estejam tomando SINVASCOR não devem amamentar.

### **CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO**

**SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.**

Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, com líquido suficiente e em dose única à noite. Se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume, isto é, na hora regular e sem dobrar a dose. Tente tomar SINVASCOR conforme a prescrição médica. Entretanto, se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume, isto é, na hora regular e sem dobrar a dose.

### **INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO**

**NÃO INTERROMPER O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.**

### **REAÇÕES ADVERSAS**

**INFORME SEU MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES DESAGRADÁVEIS.**

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. SINVASCOR em geral é bem tolerado. A maioria dos efeitos adversos foi de natureza leve e transitória; os mais comuns são distúrbios digestivos e os menos comuns, fraqueza e dor de cabeça. Ainda menos comuns são dor, dolorimento ou fraquezas musculares, problemas no fígado e hipersensibilidade (reações alérgicas que podem ter sintomas variados, incluindo dor nas articulações, febre e falta de ar). Uma vez que em ocasiões raras problemas musculares são graves, você deve procurar seu médico imediatamente se sentir dor, dolorimento ou fraquezas musculares. Outros efeitos adversos, mais raros, também podem ocorrer e a exemplo de qualquer medicamento que requer receita médica, alguns desses efeitos podem ser graves. Peça mais informações ao seu médico, pois ele tem uma lista mais completa dos efeitos adversos de SINVASCOR. Informe ao seu médico se apresentar qualquer sintoma incomum ou se qualquer sintoma que você já conhece persistir ou piorar. Os ingredientes inativos podem causar reações alérgicas.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS**

O suco de grapefruit contém um ou mais componentes que podem aumentar os níveis plasmáticos do medicamento metabolizado. O efeito do consumo típico (um copo de 250 ml diariamente) é mínimo e sem importância clínica. Entretanto, quantidades muito grandes (acima de 1 litro diariamente) aumentam significativamente os níveis plasmáticos e devem ser evitadas (veja Advertências, Miopatia/Rabdomiólise).

### **CONTRA-INDICAÇÕES**

Você não deve tomar SINVASCOR se for alérgico(a) a quaisquer um de seus componentes ou tiver doença do fígado em atividade.

**NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GUARVIDEZ E A LACTAÇÃO.**

### **PRECAUÇÕES**

Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que estiver apresentando ou tenha apresentado, inclusive alergias. Informe se você consome quantidades consideráveis de bebidas alcoólicas ou já teve doença(s) do fígado.

**Atenção: Este medicamento contém corantes que podem eventualmente, causar reações alérgicas.**

Uso Pediátrico: Não há experiência clínica em crianças, por esta razão, não é recomendado o uso em crianças.

Uso na Gravidez e Amamentação: Este medicamento causa malformação ao feto durante a gravidez. SINVASCOR não deve ser utilizado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou com suspeita de estarem grávidas. Se engravidar durante o tratamento com SINVASCOR pare de tomar o medicamento e procure seu médico imediatamente. Mulheres que estejam tomando SINVASCOR não devem amamentar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: A experiência clínica com sinvastatina indica que é improvável o comprometimento da habilidade de dirigir ou operar máquinas.

**INFORME SEU MÉDICO SOBRE QUALQUER MEDICAMENTO QUE ESTEJA USANDO, ANTES DO INÍCIO, OU DURANTE O TRATAMENTO.**

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### **CARACTERÍSTICAS**

Sinvastatina é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*. Após a ingestão, a sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisado ao b-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 a Sinvastatina é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas for 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 SINVASCOR é interrompida, os níveis de colesterol e lípides voltam aos níveis anteriores ao tratamento. 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 de essa conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com SINVASCOR 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 subsequente 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.

### **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

vascular cerebral, de doença vascular periférica ou com doença coronariana, SINVASCOR é indicado 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 diabéticos, SINVASCOR 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, SINVASCOR retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

#### **Pacientes com hiperlipidemia**

- SINVASCOR é indicado 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. SINVASCOR, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol.

- É indicado para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

- É indicado para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

- Também é indicado 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 ADVERTÊNCIAS, Gravidez).

#### **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**

**Miopatia/Rabdomiólise:** A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza musculares associados 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 mioglobínúria 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 ( $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ ) 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 de 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 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 interagem 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 ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes ( $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ ) de niacina. O uso combinado de sinvastatina com esses agentes deve ser evitado a menos que os benefícios possam superar o risco aumentado 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, devem ser advertidos quanto ao risco de miopatia e avisados a relatar prontamente qualquer dor, dolorimento ou fraqueza musculares 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 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 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 transaminase caíram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados à icterícia ou a 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), 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 frequência 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, 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 os pacientes que receberam 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 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 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 B**

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

SINVASCOR é contra-indicado 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 da 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 da 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 a longo prazo associado a hipercolesterolemia primária. Por essas razões, SINVASCOR não deve ser usado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (veja CONTRA-INDICAÇÕES).

**Uso Pediátrico:** a segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas. Até o momento, SINVASCOR não é recomendado para uso pediátrico.

## **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 ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise e CARACTERÍSTICAS.

· 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 ADVERTÊNCIAS, 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 ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise).

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

### **Outras interações**

O suco de grapefruit contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 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 ADVERTÊNCIAS, 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 a sinvastatina não foi associada a sangramento ou alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

## **REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS**

SINVASCOR é geralmente bem tolerado; 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, os efeitos adversos que ocorreram a uma frequência 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, 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), 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, diarreia, 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.

**Achados de testes laboratoriais:** Relatos de aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de g-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 ADVERTÊNCIAS).

## **POSOLOGIA**

Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar e com líquido suficiente. A variação posológica de SINVASCOR 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 SINVASCOR é de 40 mg/dia, administrada em dose única, à noite, para os pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de AVC ou de outra doença vascular cerebral, 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 dieta-padrão redutora de colesterol antes de receber SINVASCOR a qual deverá ser mantida durante o tratamento. 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 o tratamento com a dose de 40 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem iniciar o tratamento com a dose de 10 mg de SINVASCOR. 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 de 20 mg: 2 doses de 20 mg durante o dia e uma dose noturna de 40 mg. Nesses pacientes, SINVASCOR deve ser adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aferese de LDL) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos não estiverem disponíveis.

### **Terapia concomitante**

SINVASCOR é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares. Se SINVASCOR for utilizado concomitantemente com ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes de niacina ( $\geq 1$ g/dia), a dose de SINVASCOR não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se SINVASCOR for utilizado concomitantemente com amiodarona ou verapamil, a dose de SINVASCOR<sup>®</sup> não deve ser maior do que 20 mg/dia (veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

### **Posologia na insuficiência renal**

Uma vez que a excreção renal de SINVASCOR 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 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Se o paciente esquecer de tomar uma dose, deve tomá-la assim que lembrar, mas o paciente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo.

### **SUPERDOSAGEM**

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

### **PACIENTES IDOSOS**

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 frequência de achados adversos clínicos ou laboratoriais.

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: Vide cartucho.

Registro M.S.: 1.0146.0061.

Farmacêutica Responsável: Dra. Regina A. Tenório SantAnna – CRF-SP 48.907

### **LABORATÓRIOS BALDACCI S/A**

Rua Pedro de Toledo, 520 – Vl. Clementino – São Paulo – SP

CNPJ: 61.150.447/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800-133222

**CÓDIGO 3825**