



## LIPOTEX® sinvastatina

**Medley**

**FORMA FARMACÊUTICA, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS**  
Comprimido revestido de 10 mg - embalagem contendo 30 comprimidos  
Comprimido revestido de 20 mg - embalagem contendo 30 comprimidos  
Comprimido revestido de 40 mg - embalagem contendo 30 comprimidos  
LSD 1364

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de LIPOTEX® 10 mg contém:  
sinvastatina ..... 10 mg  
excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
Lactose anidra, ácido cítrico, amido, hidroxialcátol builado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprocelose, lactose monohidratada, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de LIPOTEX® 20 mg contém:  
sinvastatina ..... 20 mg  
excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
Lactose anidra, ácido cítrico, amido, hidroxialcátol builado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprocelose, lactose monohidratada, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de LIPOTEX® 40 mg contém:  
sinvastatina ..... 40 mg  
excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
Lactose anidra, ácido cítrico, amido, hidroxialcátol builado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprocelose, lactose monohidratada, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho.

### INDICAÇÕES AO PACIENTE

**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**  
A sinvastatina pertence à classe dos medicamentos denominados inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, portanto, 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. Com isso, o medicamento reduz os níveis do mau colesterol (LDL-colesterol) e de substâncias gordurosas chamadas triglicéridos e aumenta os níveis do bom colesterol (HDL-colesterol) no sangue.

Cada comprimido de LIPOTEX® contém 10, 20 ou 40 mg de sinvastatina. Os ingredientes inativos podem causar reações alérgicas. Ao tomar sinvastatina e obter efeito, não use álcool (contém-se a quantidade de colesterol que ingere e a quantidade que o seu organismo produz.

**POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**  
Seu médico lhe receitou LIPOTEX® (sinvastatina) para reduzir os riscos à sua saúde decorrentes das doenças cardiovasculares. Se você tem doença coronariana (DAC), diabetes, já teve derrame ou outra doença vascular (independentemente dos níveis sanguíneos do seu colesterol), este medicamento:  
- pode prolongar a sua vida ao reduzir o risco de infarto do miocárdio (ataque cardíaco) ou de derrame;

- reduzir a necessidade de cirurgia para melhorar o fluxo sanguíneo nas pernas e nos órgãos essenciais, tal como o coração;  
- reduzir a necessidade de hospitalização por dor no peito (coronhectas com angina).

LIPOTEX® (sinvastatina) reduz os níveis de colesterol no sangue. O colesterol pode causar doença coronariana (DAC), ao coletar os vasos sanguíneos que transportam oxigênio e nutrientes para o coração. Esse entupimento, ou endurecimento das artérias, é denominado aterosclerose. A aterosclerose pode causar dor no peito (coronhectas com angina) e infarto do miocárdio (ataque cardíaco). LIPOTEX® (sinvastatina) também retarda a progressão da aterosclerose e reduz o desenvolvimento de mais aterosclerose.

Níveis altos de colesterol podem resultar de vários fatores, inclusive de alimentação rica em gorduras saturadas (gorduras que ficam sólidas quando expostas ao ar - tal como a manteiga), de alguns drogas ou distúrbios genéticos e de falta de exercícios físicos. A redução dos níveis altos de colesterol pode ajudar a diminuir o seu risco de ter doença coronariana (DAC).

A DAC pode ser decorrente de muitas causas e o risco do você ter DAC pode aumentar na presença de um ou mais dos seguintes fatores:  
- níveis altos de colesterol no sangue;  
- hipertensão arterial (pressão alta);  
- tabagismo;

- diabetes;  
- obesidade;  
- pessoas com DAC na família - principalmente pacientes de primeiro grau, seu masculino e após a menopausa.

Os cinco primeiros fatores de DAC podem ser controlados com a sua saúde.

**O QUE VOCE PODE FAZER EM BENEFÍCIO DA SUA SAÚDE E PARA REDUZIR O RISCO DE DOENÇA CORONARIANA?**

**Para de fumar** - o tabagismo aumenta a probabilidade de você sofrer infarto do miocárdio.

**Faça exercícios** - o exercício pode aumentar seus níveis de colesterol "bom" e diminuir a probabilidade de você ter doença coronariana. Peça orientação ao seu médico antes de iniciar a prática de exercícios físicos.

**Consulte seu médico regularmente** - seu médico irá verificar seus níveis de colesterol.

**Tomar seu medicamento** - não interrompa seu tratamento para que seus níveis de colesterol se mantenham controlados.  
**Mantenha a dieta recomendada por seu médico** - a dieta não irá ajudá-lo a reduzir os níveis de colesterol, mas também lhe ajudará a perder peso (ver o caso).

O LDL-colesterol é chamado mau colesterol porque o colesterol que entope suas artérias. Por outro lado, acredita-se que o HDL-colesterol remove o colesterol dos vasos sanguíneos, sendo portanto, considerado o bom colesterol.

A maioria das pessoas não apresenta sintomas decorrentes do colesterol elevado imediatamente. Você poderá saber se seus níveis de colesterol estão elevados por meio de um simples exame de sangue. Consulte seu médico regularmente, dose seu colesterol quando for solicitado e pergunte para ele qual são os níveis ideais de colesterol no seu caso.

**QUANDO NÃO DEVO TOMAR ESTE MEDICAMENTO?**  
**CONTRA-INDICAÇÕES**  
Você não deve tomar LIPOTEX® (sinvastatina) se:  
- for alérgico(a) a qualquer um dos seus componentes;  
- tiver doença do fígado em atividade;  
- estiver grávida ou amamentando;

**ADVERTÊNCIAS**  
Informe ao seu médico sobre qualquer problema de saúde que estiver apresentando ou tenha apresentado, inclusive alérgico.  
Informe ao seu médico se você consume quantidades consideráveis de bebidas alcoólicas ou já teve dorrecas do fígado.  
Atenção: Este medicamento contém corantes que podem eventualmente causar reações alérgicas.

**PRECAUCOES**  
**Uso Pediátrico:** LIPOTEX® (sinvastatina) não é recomendado para uso pediátrico.

**Uso na Gravidez e Amamentação:** LIPOTEX® (sinvastatina) não deve ser utilizado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou com suspeita de estarem grávidas. Não engravidar durante o tratamento com LIPOTEX® (sinvastatina), para de tomar o medicamento e procure seu médico imediatamente. Mulheres que estejam tomando LIPOTEX® (sinvastatina) não devem amamentar. **Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**  
Você também deve informar a qualquer médico que lhe prescrever um novo medicamento que você está tomando LIPOTEX® (sinvastatina). É muito importante informar ao seu médico se você for tomar LIPOTEX® (sinvastatina) associado a qualquer um dos medicamentos listados abaixo, pois o risco de problemas musculares nessa situação é maior (veja também a pergunta **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**):

- clozapina;  
- antipsicóticos (como o bromazepam ou o ricitanazol);  
- derivado do ácido fibrico (como a gemfibrozil ou o bezafibrato);  
- os antibióticos eritromicina e claritromina;  
- inibidores da protease do HIV (tais como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir);

- amiodolona (um medicamento utilizado para o tratamento de arritmias cardíacas);  
- verapamil ou diltiazem (medicamentos utilizados no tratamento de hipertensão arterial, angina, ou outras doenças cardíacas);  
- altas doses (≥1 grão) de niacina ou ácido nicotínico.

Informe ao seu médico se estiver tomando outros medicamentos, incluindo dor de artrite, problemas de visão, problemas de estômago, problemas de fígado e hipertensão arterial (pressão alta);

Informe ao seu médico se estiver tomando qualquer um dos seguintes medicamentos que podem ter efeitos adversos, mas raras, também podem ocorrer e a exemplo de qualquer medicamento que regular insulina médica, alguns desses efeitos podem ser graves. Peça mais informações ao seu médico, pois de ter uma lista mais completa dos efeitos adversos de LIPOTEX® (sinvastatina).

Informe ao seu médico se apresentar qualquer sintoma incomum ou se qualquer sintoma que não já estiver presente ou piorar.

**Os ingredientes inativos podem causar reações alérgicas.**

**O QUE FAZER SE ALGUEM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SO VEZ?**

Procure seu médico imediatamente.

**ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**  
Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, que pode ser verificada na embalagem externa do produto. Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Não se perigos para a sua saúde.

**Toda medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**  
O princípio ativo de LIPOTEX®, a sinvastatina, é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

Após a ingestão, LIPOTEX® (sinvastatina), que é uma lactona inativa, é hidrolisado no H-hepatócito correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo crítico no ciclo de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que sinvastatina é altamente eficaz

para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicéridos e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterocigótica e não familiar de hipercolesterolemia na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for provocado e a dieta apenas foi insuficiente. Ocorram-se reações adversas 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 LIPOTEX® (sinvastatina) é interrompida, os níveis de colesterol e lipídeos voltam aos níveis anteriores ao tratamento.

A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a síntese de colesterol a partir do acetil-CoA. Em virtude desse mecanismo ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com LIPOTEX® (sinvastatina) provoque acúmulo de estrogênio potencialmente tóxico. Além disso, a HMG-CoA e 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-hepáticos. A sinvastatina sofreu apenas metabolismo de primeira passagem no fígado principal local para sua ação, com subsequente excreção na bile. A excreção sistêmica a forma ativa da sinvastatina em humanos é inferior a 5% do dose oral; dentre, 95% estão ligados às proteínas plasmáticas.

### RESULTADOS DE EFICÁCIA

No Estudo Escandinavo de Sobrevivência com sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com a sinvastatina foi mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total no período basal entre 212-330 mg/dl (5,5-8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte em 42% o risco de morte por DAC, em 27% o risco de infarto do miocárdio não fatal comparado no hospital. Além disso, sinvastatina reduziu em 27% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (ligadura da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea).

Em pacientes com diabetes, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares coronários fatais e não fatais (AVC e ataques isquêmicos transitórios) em 20%.

No Estudo de Proteção do Coração - Heart Protection Study (HPS), os efeitos do tratamento com sinvastatina durante um período de acompanhamento de 5,2 anos, em média, foram avaliados em 20.536 pacientes com ou sem hiperlipidemia e alto risco de eventos coronarianos, em decorrência de diabetes, aterosclerose de acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença vascular cerebral, doença vascular periférica ou doença coronariana. No período basal, 33% apresentavam níveis LDL inferiores a 135 mg/dl, 27% em 116 mg/dl e 15% mg/dl e 42% superiores a 135 mg/dl.

Nesse estudo multicêntrico (randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, a ingestão de 40 mg/dia sinvastatina comparada ao placebo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, em consequência da redução de mortes por doença coronariana (10%). A sinvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos relevantes (um desfecho composto de AVC não fatal ou mortes por doença coronariana) em 27%. A sinvastatina reduziu a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana (incluindo ligadura 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, 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 vascular cerebral. Além disso, no subgrupo de pacientes com diabetes, sinvastatina reduziu o risco de desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (ligadura ou angioplastia), amputação de membros inferiores ou ulcera nas pernas em 21%. As reduções de risco produzidas por 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 sérica ou limite para inclusão de 2,3 mg/dl de creatinina ou ausência de medicações cardiovasculares (digoxina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] ou beta-bloqueadores dos canais de cálcio) no período basal, de tabagismo ou ingestão de álcool ou de obesidade. Ao final de 5 anos, 32% dos pacientes no grupo placebo estavam tomando uma vasitina (fora do protocolo do estudo), portanto, as reduções de risco observadas salientaram o real efeito da sinvastatina.

Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, que utilizou angiografia coronariana quantitativa e envolveu 404 pacientes, sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novos lesões e de novas estenoses totais, ao passo que as lesões ateroscleróticas coronarianas permaneceram constantes ao longo de um período de 4 anos em pacientes que receberam tratamento padrão.

As análises de subgrupo de dois estudos que incluíam 147 pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) demonstraram que 20 a 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de triglicéridos em 21% a 39% (placebo -11% a 13%), de LDL-colesterol em 23% a 35% (placebo -1% a +3%) do colesterol HDL em 26% a 43% (placebo +1% a +3%) e aumento o HDL-C em 9% a 14% (placebo -3%).

Em outra análise de subgrupo de seis pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), a dose de 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, doença vascular periférica ou doença coronariana, LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para a redução de mortes por doença coronariana.

**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, doença vascular periférica ou doença coronariana, LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para a redução de mortes por doença coronariana.

**Pacientes com hipertensão (não incluído nas categorias de risco já descritas)**  
O paciente deve iniciar dieta padrão redução de colesterol antes do tratamento com LIPOTEX® (sinvastatina) a qual deve ser mantida durante o tratamento com LIPOTEX® (sinvastatina).

A dose inicial usual é de 20 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes que necessitam 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 hipertensão arterial leve a moderada podem iniciar o tratamento com a dose de 10 mg de LIPOTEX® (sinvastatina), se necessário, devem ser felto conforme especificado acima.

Em pacientes com diabetes, a sinvastatina, reduziu o risco de desenvolvimento de complicações periféricas macrovasculares (um composto de procedimentos de revascularização periférica, de amputações dos membros inferiores ou de ulcera das pernas).

Em pacientes hipercolesterolemicos com doença coronariana, LIPOTEX® (sinvastatina) retardará a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novos lesões e novos estenoses totais.

**Pacientes com hipertensão**  
LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado como adjuvante à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total (LDL-colesterol), apolipoproteína B (apo B) e triglicéridos e para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipertensão arterial primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterocigótica (tipo Ila de Fredrickson) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) também é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com hipertigridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

LIPOTEX® (sinvastatina) é indicado para o tratamento de pacientes com dislipidemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz os níveis LDL-colesterol+HDL-colesterol e colesterol total+HDL-colesterol.

2039004.ppt



Pacientes com hipercolesterolemia familiar homoligica Com base nos resultados de um estudo clinico controlado, a posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homoligica e de 40 mg/dia, a noite, ou 80 mg/dia em 3 doses divididas de 20 mg 2 doses de 10 mg durante o dia e uma dose noturna de 40 mg. Nestes pacientes, LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) deve ser administrado de acordo com os protocolos (por exemplo, ajuste de LDL-C) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos nao estiverem disponiveis.

**Terapia concomitante**  
LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) e eficaz isoladamente ou em combinacao com os agonistas de acidos biliares. Se LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) for utilizado concomitantemente com cicozopora, fenofibrato, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemias de niacina (> 1 g/dia), a dose de simvastatina nao deve ser maior do que 10 mg/dia. Se simvastatina for utilizado concomitantemente com amiodarona ou verapamil, a dose de simvastatina nao deve ser maior do que 20 mg/dia. **ADVERTENCIAS**  
**Miopatia/Rabdomiolyse** - **INTERACOES MEDICAMENTOSAS**

**Neurologia** ou insuficiencia renal. Uma vez que a excrecao renal de LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) nao e significativa, nao devem ser necessarias modificacoes posologicas para pacientes com insuficiencia renal moderada.

Para pacientes com insuficiencia renal grave (depuracao plasmatica de creatinina < 30 mL/min), deve-se avaliar cuidadosamente o uso de doses maiores do que 10 mg/dia se forem efetivamente necessarias, devendo ser administradas com cautela. **CONTRAICTERICAS FARMACOLOGICAS**

**ADVERTENCIAS**

• **Miopatia/Rabdomiolyse**  
A simvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, edolimento 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 rabdomiolyse com ou sem insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobemina que, raramente, foi fatal. O risco de miopatia e aumentado por niveis elevados de atividade inibitoria da HMG-CoA redutase no plasma.

O risco de miopatia/rabdomiolyse e aumentado pelo uso concomitante de simvastatina com:  
- inibidores potentes da CYP3A4: ciclosporina, itraconazol, omeprazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com doses mais altas de simvastatina (veja **INTERACOES MEDICAMENTOSAS**, **Interacoes com CYP3A4**);

- outros medicamentos: glibenclorida e outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemias (> 1 g/dia) de niacina particularmente com doses mais altas de simvastatina (veja **INTERACOES MEDICAMENTOSAS**, **Interacoes com medicacoes hipolipemias que podem causar miopatia quando administradas isoladamente**). Nao ha evidencia de que o risco de miopatia exceda a soma do risco individual de cada agente quando a simvastatina e o fenofibrato sao administrados concomitantemente.

- amiodarona ou verapamil com doses mais altas de simvastatina (veja **INTERACOES MEDICAMENTOSAS**, **Interacoes com outros medicamentos**). Em um estudo clinico em andamento, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que estavam recebendo amiodarona e 80 mg de simvastatina.

- dilatacao: pacientes em tratamento concomitante com dilatazem

e simvastatina 80 mg apresentaram pequeno aumento no risco de miopatia. O risco de miopatia e de aproximadamente 1% nestes pacientes. Em estudos clinicos, o risco de miopatia em pacientes que receberam 40 mg de simvastatina com dilatazem foi semelhante ao de pacientes que receberam 40 mg de simvastatina sem dilatazem (veja **INTERACOES MEDICAMENTOSAS**, **Outras Interacoes Medicamentosas**).

O risco de miopatia/rabdomiolyse esta relacionado a dose. Em estudos clinicos, nos quais os pacientes foram cuidadosamente monitorados e algumas medicacoes que interagem com a simvastatina foram excluidas, a incidencia foi de aproximadamente 0,03% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e 0,4% com 80 mg.

• **Consequentemente**, o uso de simvastatina concomitantemente com itraconazol, omeprazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona deve ser evitado. Se o tratamento com itraconazol, omeprazol, eritromicina ou claritromicina for inevitavel, o tratamento com a simvastatina devera ser interrompido. O uso concomitante com outros medicamentos cujos efeitos inibitorios no citocromo CYP3A4 sao potentes em doses terapauticas deve ser evitado a menos que os beneficios do tratamento combinado superem o risco aumentado.

2. A dose de simvastatina nao deve exceder 10 mg ao dia em pacientes que estiverem recebendo concomitantemente ciclosporina, glibenclorida, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemias (> 1 g/dia) de niacina. O uso combinado de simvastatina com esses agentes deve ser evitado a menos que os beneficios possam superar o risco aumentado resultante da combinacao desses medicamentos. Deve-se ter cautela quando o fenofibrato for prescrito com simvastatina, ja que cada agente pode causar miopatia quando administrado isoladamente. A adicao de fibratos ou niacina a simvastatina propicia ligicamente pequena reducao adicional de LDL-C, porem reducoes adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C podem ser obtidos. Em estudos clinicos pequenos, de curto prazo, com monitorizacao cuidadosa, foram usadas combinacoes de fibratos ou niacina com baixas doses de simvastatina sem relatos de miopatia.

3. A dose de simvastatina nao deve exceder 20 mg ao dia em

pacientes que estejam recebendo concomitantemente amiodarona ou verapamil. O uso combinado da simvastatina em doses maiores do que 20 mg ao dia com amiodarona ou verapamil deve ser evitado, a menos que o beneficio clinico possa superar o risco aumentado de miopatia.

4. Todos os pacientes que iniciam um tratamento com simvastatina, ou aqueles para os quais a dose de simvastatina for aumentada, devem ser advertidos quanto ao risco de miopatia e avisados a relatar prontamente qualquer dor, edolimento ou fraqueza musculares inexplicadas. O tratamento com simvastatina deve ser descontinuado imediatamente se houver suspeita de miopatia ou se esta for diagnosticada. A presenca de sintomas tais como >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 avaliacao periodica dos niveis de CK para pacientes que vao iniciar o tratamento com simvastatina ou para aqueles cuja dose esta sendo aumentada, mas nao ha garantias de que esse monitoramento evite a miopatia.

5. Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiolyse durante o tratamento com a simvastatina apresentavam antecedentes clinicos complicados, incluindo insuficiencia renal, geralmente como consequencia de diabetes melito de longa duracao. Esses pacientes requerem monitoracao mais rigorosa. O tratamento com simvastatina deve ser temporariamente interrompido alguns dias antes de uma cirurgia eletiva de vulto e diante de qualquer afeccao clinica ou cirurgica importante.

• **Efeitos Hepaticos**: em estudos clinicos, ocorreram aumentos persistentes (mais de tres vezes o limite superior da normalidade) das transaminases sericas em poucos pacientes adultos que receberam simvastatina. Quando o medicamento foi interrompido, os niveis de transaminase cairam lentamente para os niveis anteriores ao tratamento. Os aumentos nao foram associados a ictericia ou a outros sintomas ou sinais clinicos. Nao houve evidencia de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de funcao hepatica alterados antes da terapia com a simvastatina e/ou consumiam quantidades consideraveis de alcool.

No Estudo Escandinavo de Sobriedade com simvastatina (ES) (veja **RESULTADOS DE EFICACIA**), o numero de pacientes com transaminases elevadas (mais de tres vezes o limite superior da normalidade) mais de uma vez durante o estudo, nao foi significativamente diferente entre os grupos simvastatina e placebo (14 (0,7%) vs. 12 (0,6%). A frequencia dos aumentos isolados de TGP (ALT) para tres vezes o limite superior da normalidade foi significativamente mais alta no grupo da simvastatina no primeiro ano do estudo (20 vs. 8, p=0,023) mas nao posteriormente. O aumento de transaminases resultou em descontinuacao da terapia para oito pacientes do grupo da simvastatina (n=2,221) e para cinco do grupo placebo (n=2,223). Dos 1.986 pacientes no ES tratados com a simvastatina cujos testes de funcao hepatica eram normais no periodo basal, somente oito (0,4%) apresentaram aumentos consecutivos >3 vezes o limite superior da normalidade de enzimas hepaticas e/ou foram descontinuados por aumento de transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento mediano) de estudo. A dose inicial de simvastatina para todos os pacientes do estudo foi de 20 mg; 37% foram titulados para 40 mg.

Em dois estudos clinicos controlados, que envolveram 1.105 pacientes, a incidencia, 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 **RESULTADOS DE EFICACIA**), no qual 20.536

pacientes foram distribuidos de modo randomico para receber 40 mg/dia de simvastatina ou placebo, a incidencia 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 simvastatina e de 0,09% (n=9), no grupo placebo. Recomendase solicitar testes de funcao hepatica antes de iniciar a terapia e, posteriormente, quando clinicamente indicado.

Pacientes titulados para doses de 80 mg devem realizar mais um teste antes da titulacao. 3 meses depois da titulacao para a dose de 80 mg, o a seguir, periodicamente (por exemplo, de 6 em 6 meses) durante o primeiro ano de tratamento. Deve-se dar especial atencao aos pacientes que apresentaram aumento de transaminases sericas e, nesses pacientes, as avaliacoes laboratorias devem ser imediatamente repetidas e, a seguir,

realizadas com maior frequencia. Deve-se descontinuar o medicamento se os niveis de transaminases mostrarem evidencia de progresso, particularmente se aumentarem acima de tres vezes o limite superior da normalidade e persistirem nesse patamar. Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de alcool, e/ou apresentam historico de doenca hepatica. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contra-indicacoes para o uso da simvastatina. A exemplo de que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de tres vezes o limite superior da normalidade) das transaminases sericas apos o tratamento com a simvastatina; esses alteracoes ocorreram logo apos o inicio da terapia, foram geralmente transitorias, assintomaticas e nao exigiram interrupcao do tratamento.

• **Avaliacao Oftalmologica**: e esperado que, ao passar do tempo, ocorra aumento da prevalencia de opacidade do cristalino como resultado do envelhecimento, mesmo na ausencia de qualquer terapia medicamentosa. Dados atuais de estudos clinicos a longo prazo nao indicam efeito adverso da simvastatina no cristalino humano.

• **Gravidez**: Categoria de risco B.  
LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) e contra-indicado durante a gravidez. A seguranga em mulheres gravidas nao foi estabelecida. Nao foram conduzidos estudos clinicos controlados em mulheres gravidas. Ha raros relatos de anomalias congenitas em recém-nascidos de maees que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma analise de aproximadamente 200 gestacoes interrompidas prospectivamente de mulheres expostas a simvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado no primeiro trimestre de gravidez, a incidencia de anomalias congenitas foi comparavel a observada na populacao geral. Esse numero de gestacoes foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congenitas 2,5 vezes ou maior do que a incidencia conhecida.

Embora nao haja evidencia de que a incidencia de anomalias congenitas nos descendentes de pacientes expostos a simvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na populacao geral, o tratamento da mae com LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) pode reduzir os niveis fetais de mevalonato, um precursor da biosintese do colesterol. A atroxerolone e um processo cronico e a descontinuucao dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ser pequeno impacto sobre o feto a longo prazo associado a hipercolesterolemia primaria. Por essas razoes, simvastatina nao deve ser usado por mulheres gravidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar gravidas. O tratamento com este medicamento deve ser interrompido durante toda a gestacao ou ate que se comprove que a paciente nao esta grávida (veja **CONTRA-INDICACOES**).

• **Amamentacao**: nao se sabe se a simvastatina ou os seus metabolitos sao excretados no leite humano. Uma vez que muitos farmacos sao excretados no leite humano, deve-se tomar precaucoes adversas graves, mulheres que estejam recebendo este medicamento nao devem amamentar (veja **CONTRA-INDICACOES**). Este medicamento nao deve ser utilizado por mulheres gravidas sem orientacao medica. Informe imediatamente seu medico em caso de suspeita de gravidez.

**USO EM IDOSOS, CRANICAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**  
Do em idosos: a eficacia da simvastatina avaliada pela reducao de colesterol total e do LDL-colesterol, em pacientes com mais de 65 anos de idade, em estudos clinicos controlados, foi semelhante a observada na populacao geral e nao houve aumento evidente na frequencia de achados adversos clinicos ou laboratoriais.

• **Uso Pediatrico**: a seguranga e a eficacia em crianas nao foram estabelecidas. Ao momento, LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) nao e recomendado para uso pediatrico.

**INTERACOES MEDICAMENTOSAS**

**INTERACOES COM O CYP3A4**

A simvastatina e metabolizada pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, mas nao exerce atividade inibitoria sobre ela; consequentemente nao e esperado que afete as concentracoes plasmaticas de outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4. Inibidores potentes de CYP3A4 (abaixo) aumentam o risco de miopatia por reduziarem a eliminacao da simvastatina. (veja **ADVERTENCIAS**, **Miopatia/Rabdomiolyse** e **CONTRAICTERICAS FARMACOLOGICAS**).

• **Itraconazol**

• **eritromicina**

• **claritromicina**

• **inibidores da protease do HIV**

• **nefazodona**

• **ciclosporina**

**Interacoes com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente.**

O risco de miopatia tambem e aumentado pelos seguintes medicamentos hipolipemiantes que nao sao inibidores potentes de CYP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente (veja **ADVERTENCIAS**, **Miopatia/Rabdomiolyse**):

- **glibenclorida**

- **outros fibratos (exceto fenofibrato)**: nao ha evidencia de que o risco de miopatia exceda a soma do risco individual de cada agente e

- **niacina (acido nicotico)** (> 1 g/dia).

• **OUTRAS INTERACOES MEDICAMENTOSAS**

- **amiodarona ou verapamil**: o risco de miopatia/rabdomiolyse e aumentado pela administracao concomitante de amiodarona ou verapamil com doses mais altas de simvastatina (veja **ADVERTENCIAS**, **Miopatia/Rabdomiolyse**).

- **dilatazem**: pacientes em tratamento concomitante com dilatazem (no-10.269) ou placebo (no-10.267), os perfis de seguranga foram comparaveis entre os pacientes que receberam simvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em media. Nesta estudo, somente os efeitos adversos graves e as descontinuacoes por qualquer efeito adverso foram documentadas. As taxas de descontinuacao por efeitos adversos foram comparaveis (4,8% dos pacientes que receberam simvastatina em comparacao a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidencia de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam simvastatina. Aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado pela repeticao do

diagnóstico) aumentam significativamente os niveis plasmaticos da atividade inibitoria da HMG-CoA redutase durante a terapia com a simvastatina e devem ser evitadas (veja **ADVERTENCIAS**, **Miopatia/Rabdomiolyse**).

• **Derivados cumarinicos**: em dois estudos clinicos, um que envolveu voluntarios normais e outro, pacientes hipercolesterolemicos, a simvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarinicos; o tempo de protrombina, expresso como INR (International Normalized Ratio), aumentou em relacao aos valores do periodo basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntarios e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estavam tomando anticoagulantes cumarinicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a simvastatina e sempre que necessario durante a fase inicial do tratamento para assegurar que nao ocorra nenhuma alteracao significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina podera ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarinicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificacao da dose ou de descontinuacao da simvastatina. A terapia com a simvastatina nao foi associada a sangramento ou alteracoes do tempo de protrombina em pacientes que nao estavam utilizando anticoagulantes.

• **ACHADOS DE TESTES LABORATORIAS**

Relatos de aumentos aumentados e persistentes das transaminases sericas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de glicetamil transpeptidase. As anormalidades em testes de funcao hepatica foram, em geral, leves e transitorias. Foram relatados aumentos dos niveis de creatinina quinase serica (CK) derivada da musculatura esquelatica (veja **ADVERTENCIAS**).

**REACOES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) e geralmente bem tolerado; a maioria das experiencias adversas foi de natureza leve e transitoria. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clinicos controlados por causa de reacoes adversas atribuiveis LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina).

Em estudos clinicos controlados realizados antes da comercializacao, os efeitos adversos que ocorreram a uma frequencia de 1% ou mais, considerados pelo pesquisador como possivel, provavel ou definitivamente relacionados a simvastatina foram: dor abdominal, constipacao e flatulencia. 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 **RESULTADOS DE EFICACIA**), que envolveu 20.536 pacientes que receberam 40 mg/dia de simvastatina (no-10.269) ou placebo (no-10.267), os perfis de seguranga foram comparaveis entre os pacientes que receberam simvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em media. Nesta estudo, somente os efeitos adversos graves e as descontinuacoes por qualquer efeito adverso foram documentadas. As taxas de descontinuacao por efeitos adversos foram comparaveis (4,8% dos pacientes que receberam simvastatina em comparacao a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidencia de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam simvastatina. Aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado pela repeticao do

diagnóstico) aumentam significativamente os niveis plasmaticos da atividade inibitoria da HMG-CoA redutase durante a terapia com a simvastatina e devem ser evitadas (veja **ADVERTENCIAS**, **Miopatia/Rabdomiolyse**).

• **Derivados cumarinicos**: em dois estudos clinicos, um que envolveu voluntarios normais e outro, pacientes hipercolesterolemicos, a simvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarinicos; o tempo de protrombina, expresso como INR (International Normalized Ratio), aumentou em relacao aos valores do periodo basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntarios e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estavam tomando anticoagulantes cumarinicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a simvastatina e sempre que necessario durante a fase inicial do tratamento para assegurar que nao ocorra nenhuma alteracao significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina podera ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarinicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificacao da dose ou de descontinuacao da simvastatina. A terapia com a simvastatina nao foi associada a sangramento ou alteracoes do tempo de protrombina em pacientes que nao estavam utilizando anticoagulantes.

• **ACHADOS DE TESTES LABORATORIAS**

Relatos de aumentos aumentados e persistentes das transaminases sericas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de glicetamil transpeptidase. As anormalidades em testes de funcao hepatica foram, em geral, leves e transitorias. Foram relatados aumentos dos niveis de creatinina quinase serica (CK) derivada da musculatura esquelatica (veja **ADVERTENCIAS**).

**REACOES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) e geralmente bem tolerado; a maioria das experiencias adversas foi de natureza leve e transitoria. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clinicos controlados por causa de reacoes adversas atribuiveis LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina).

Em estudos clinicos controlados realizados antes da comercializacao, os efeitos adversos que ocorreram a uma frequencia de 1% ou mais, considerados pelo pesquisador como possivel, provavel ou definitivamente relacionados a simvastatina foram: dor abdominal, constipacao e flatulencia. 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 **RESULTADOS DE EFICACIA**), que envolveu 20.536 pacientes que receberam 40 mg/dia de simvastatina (no-10.269) ou placebo (no-10.267), os perfis de seguranga foram comparaveis entre os pacientes que receberam simvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em media. Nesta estudo, somente os efeitos adversos graves e as descontinuacoes por qualquer efeito adverso foram documentadas. As taxas de descontinuacao por efeitos adversos foram comparaveis (4,8% dos pacientes que receberam simvastatina em comparacao a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidencia de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam simvastatina. Aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado pela repeticao do

diagnóstico) aumentam significativamente os niveis plasmaticos da atividade inibitoria da HMG-CoA redutase durante a terapia com a simvastatina e devem ser evitadas (veja **ADVERTENCIAS**, **Miopatia/Rabdomiolyse**).

• **Derivados cumarinicos**: em dois estudos clinicos, um que envolveu voluntarios normais e outro, pacientes hipercolesterolemicos, a simvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarinicos; o tempo de protrombina, expresso como INR (International Normalized Ratio), aumentou em relacao aos valores do periodo basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntarios e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estavam tomando anticoagulantes cumarinicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a simvastatina e sempre que necessario durante a fase inicial do tratamento para assegurar que nao ocorra nenhuma alteracao significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina podera ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarinicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificacao da dose ou de descontinuacao da simvastatina. A terapia com a simvastatina nao foi associada a sangramento ou alteracoes do tempo de protrombina em pacientes que nao estavam utilizando anticoagulantes.

• **ACHADOS DE TESTES LABORATORIAS**

Relatos de aumentos aumentados e persistentes das transaminases sericas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de glicetamil transpeptidase. As anormalidades em testes de funcao hepatica foram, em geral, leves e transitorias. Foram relatados aumentos dos niveis de creatinina quinase serica (CK) derivada da musculatura esquelatica (veja **ADVERTENCIAS**).

**REACOES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) e geralmente bem tolerado; a maioria das experiencias adversas foi de natureza leve e transitoria. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clinicos controlados por causa de reacoes adversas atribuiveis LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina).

Em estudos clinicos controlados realizados antes da comercializacao, os efeitos adversos que ocorreram a uma frequencia de 1% ou mais, considerados pelo pesquisador como possivel, provavel ou definitivamente relacionados a simvastatina foram: dor abdominal, constipacao e flatulencia. 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 **RESULTADOS DE EFICACIA**), que envolveu 20.536 pacientes que receberam 40 mg/dia de simvastatina (no-10.269) ou placebo (no-10.267), os perfis de seguranga foram comparaveis entre os pacientes que receberam simvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em media. Nesta estudo, somente os efeitos adversos graves e as descontinuacoes por qualquer efeito adverso foram documentadas. As taxas de descontinuacao por efeitos adversos foram comparaveis (4,8% dos pacientes que receberam simvastatina em comparacao a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidencia de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam simvastatina. Aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado pela repeticao do

diagnóstico) aumentam significativamente os niveis plasmaticos da atividade inibitoria da HMG-CoA redutase durante a terapia com a simvastatina e devem ser evitadas (veja **ADVERTENCIAS**, **Miopatia/Rabdomiolyse**).

• **Derivados cumarinicos**: em dois estudos clinicos, um que envolveu voluntarios normais e outro, pacientes hipercolesterolemicos, a simvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarinicos; o tempo de protrombina, expresso como INR (International Normalized Ratio), aumentou em relacao aos valores do periodo basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntarios e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estavam tomando anticoagulantes cumarinicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a simvastatina e sempre que necessario durante a fase inicial do tratamento para assegurar que nao ocorra nenhuma alteracao significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina podera ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarinicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificacao da dose ou de descontinuacao da simvastatina. A terapia com a simvastatina nao foi associada a sangramento ou alteracoes do tempo de protrombina em pacientes que nao estavam utilizando anticoagulantes.

• **ACHADOS DE TESTES LABORATORIAS**

Relatos de aumentos aumentados e persistentes das transaminases sericas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de glicetamil transpeptidase. As anormalidades em testes de funcao hepatica foram, em geral, leves e transitorias. Foram relatados aumentos dos niveis de creatinina quinase serica (CK) derivada da musculatura esquelatica (veja **ADVERTENCIAS**).

**REACOES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) e geralmente bem tolerado; a maioria das experiencias adversas foi de natureza leve e transitoria. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clinicos controlados por causa de reacoes adversas atribuiveis LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina).

Em estudos clinicos controlados realizados antes da comercializacao, os efeitos adversos que ocorreram a uma frequencia de 1% ou mais, considerados pelo pesquisador como possivel, provavel ou definitivamente relacionados a simvastatina foram: dor abdominal, constipacao e flatulencia. 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 **RESULTADOS DE EFICACIA**), que envolveu 20.536 pacientes que receberam 40 mg/dia de simvastatina (no-10.269) ou placebo (no-10.267), os perfis de seguranga foram comparaveis entre os pacientes que receberam simvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em media. Nesta estudo, somente os efeitos adversos graves e as descontinuacoes por qualquer efeito adverso foram documentadas. As taxas de descontinuacao por efeitos adversos foram comparaveis (4,8% dos pacientes que receberam simvastatina em comparacao a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidencia de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam simvastatina. Aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado pela repeticao do

diagnóstico) aumentam significativamente os niveis plasmaticos da atividade inibitoria da HMG-CoA redutase durante a terapia com a simvastatina e devem ser evitadas (veja **ADVERTENCIAS**, **Miopatia/Rabdomiolyse**).

• **Derivados cumarinicos**: em dois estudos clinicos, um que envolveu voluntarios normais e outro, pacientes hipercolesterolemicos, a simvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarinicos; o tempo de protrombina, expresso como INR (International Normalized Ratio), aumentou em relacao aos valores do periodo basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntarios e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estavam tomando anticoagulantes cumarinicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a simvastatina e sempre que necessario durante a fase inicial do tratamento para assegurar que nao ocorra nenhuma alteracao significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina podera ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarinicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificacao da dose ou de descontinuacao da simvastatina. A terapia com a simvastatina nao foi associada a sangramento ou alteracoes do tempo de protrombina em pacientes que nao estavam utilizando anticoagulantes.

• **ACHADOS DE TESTES LABORATORIAS**

Relatos de aumentos aumentados e persistentes das transaminases sericas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de glicetamil transpeptidase. As anormalidades em testes de funcao hepatica foram, em geral, leves e transitorias. Foram relatados aumentos dos niveis de creatinina quinase serica (CK) derivada da musculatura esquelatica (veja **ADVERTENCIAS**).

**REACOES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) e geralmente bem tolerado; a maioria das experiencias adversas foi de natureza leve e transitoria. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clinicos controlados por causa de reacoes adversas atribuiveis LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina).

Em estudos clinicos controlados realizados antes da comercializacao, os efeitos adversos que ocorreram a uma frequencia de 1% ou mais, considerados pelo pesquisador como possivel, provavel ou definitivamente relacionados a simvastatina foram: dor abdominal, constipacao e flatulencia. 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 **RESULTADOS DE EFICACIA**), que envolveu 20.536 pacientes que receberam 40 mg/dia de simvastatina (no-10.269) ou placebo (no-10.267), os perfis de seguranga foram comparaveis entre os pacientes que receberam simvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em media. Nesta estudo, somente os efeitos adversos graves e as descontinuacoes por qualquer efeito adverso foram documentadas. As taxas de descontinuacao por efeitos adversos foram comparaveis (4,8% dos pacientes que receberam simvastatina em comparacao a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidencia de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam simvastatina. Aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado pela repeticao do

diagnóstico) aumentam significativamente os niveis plasmaticos da atividade inibitoria da HMG-CoA redutase durante a terapia com a simvastatina e devem ser evitadas (veja **ADVERTENCIAS**, **Miopatia/Rabdomiolyse**).

• **Derivados cumarinicos**: em dois estudos clinicos, um que envolveu voluntarios normais e outro, pacientes hipercolesterolemicos, a simvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarinicos; o tempo de protrombina, expresso como INR (International Normalized Ratio), aumentou em relacao aos valores do periodo basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntarios e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estavam tomando anticoagulantes cumarinicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a simvastatina e sempre que necessario durante a fase inicial do tratamento para assegurar que nao ocorra nenhuma alteracao significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina podera ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarinicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificacao da dose ou de descontinuacao da simvastatina. A terapia com a simvastatina nao foi associada a sangramento ou alteracoes do tempo de protrombina em pacientes que nao estavam utilizando anticoagulantes.

• **ACHADOS DE TESTES LABORATORIAS**

Relatos de aumentos aumentados e persistentes das transaminases sericas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de glicetamil transpeptidase. As anormalidades em testes de funcao hepatica foram, em geral, leves e transitorias. Foram relatados aumentos dos niveis de creatinina quinase serica (CK) derivada da musculatura esquelatica (veja **ADVERTENCIAS**).

**REACOES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina) e geralmente bem tolerado; a maioria das experiencias adversas foi de natureza leve e transitoria. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clinicos controlados por causa de reacoes adversas atribuiveis LIPOTEX<sup>®</sup> (simvastatina).