



BULA:
LIPTRAT
CÓD. 024052

COR: 1x1

Pantone Process Black U

Dimensão: 315 x 190 mm

Escala: 100%

Plataforma: Macintosh

Software: Indesign CS3

Prova nº 03

Elaborado por: AST DESIGN

Data: 14/05/2010

Revisado por:

Alterações

- Alteração para a faca 315 x 190 mm;
- Inclusão de código laetus nº 175;
- Alteração do código de: 021140A1 para: 024052;
- Adequação a nova regra ortográfica;
- Inclusão do pictograma reciclado;
- Alteração em posologia dL e mL para dl e ml.
- Alteração da descrição da via de administração e cuidados de conservação;
- Em composição, alteração de silicato de magnésio para talco.

foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 2,5 vezes ou maior 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 a 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 da hipercolesterolemia primária. Por essas razões, a sinvastatina não deve ser usada por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com a sinvastatina deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (vide contraindicações).

Amamentação: não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite materno e podem causar reações adversas graves, as mulheres tratadas com sinvastatina não devem amamentar (vide contraindicações).

Pediatria: a segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas. Até o momento a sinvastatina não é recomendada para uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Interações com a CYP3A4
A sinvastatina é metabolizada pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 mas não exerce atividade inibitória sobre ela; consequentemente, não é esperado que afete as concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4. Inibidores potentes da CYP3A4 (itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV, nefazodona, ciclosporina) aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina. (vide Precauções, Miopatia/Rabdomiólise e Informações Técnicas).
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 CYP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente: genfibrozil, outros fibratos, 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, mas não de outros bloqueadores dos canais de cálcio, além do verapamil (vide Precauções, Miopatia/Rabdomiólise).

O suco de grapefruit contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados pelo CYP3A4. 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 elevadas (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 (vide Precauções, Miopatia/Rabdomiólise).

- derivados cumarínicos: em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários normais e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose de 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 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, frequentemente, 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.

INTERFERÊNCIA EM EXAMES 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 (vide Precauções e Advertências).

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS:

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

Em estudos clínicos controlados, realizados antes da comercialização, os efeitos adversos que ocorreram com frequência > 1% ou mais, considerados pelo investigador 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 cefaleia.

Miopatia foi raramente relatada.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S) (vide Informações Técnicas), que envolveu 4.444 pacientes tratados com 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 de tratamento 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: náusea, 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 síndrome de hipersensibilidade aparente com algumas das seguintes características: angioedema, síndrome semelhante ao lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de VHS, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor facial e do pescoço, dispneia e mal-estar.

POSOLOGIA:

O paciente deverá adotar uma dieta padrão redutora de colesterol antes de começar o tratamento com **LIPTRAT**, a qual deverá ser mantida durante o tratamento.

Doença coronariana: a dose inicial usual em pacientes com DAC é de 20 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes que necessitem de uma redução mais acentuada de LDL-C (mais de 45%) podem iniciar com uma dose de 40 mg à noite. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos a intervalos de, no mínimo, 4 semanas até o máximo de 80 mg/dia, administrado em dose única, à noite.

Deve-se considerar a redução da dose de **LIPTRAT** se os níveis de LDL-colesterol e de colesterol total forem reduzidos para menos de 75 mg/dl (1,94 mmol/L) e 140 mg/dl (3,6 mmol/L), respectivamente.

Hiperlipidemia: a dose inicial usual é de 10 mg/dia, administrada em dose única à noite. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem ser tratados com a posologia inicial de 5 mg de **LIPTRAT**. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos maiores que 4 semanas, até o máximo de 80 mg/dia administrados em dose única, à noite. Se os níveis de LDL-colesterol forem reduzidos para menos de 75 mg/dl, ou se os níveis de colesterol total plasmáticos forem reduzidos para menos de 140 mg/dl, deve-se considerar a redução da dose de **LIPTRAT**.

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, à noite, ou 80 mg/dia em 3 doses divididas, 2 de 20 mg durante o dia e uma dose noturna de 40 mg. Nesses pacientes, **LIPTRAT** deve ser usado como adjuvante a outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, afere-se de LDL) ou quando esses tratamentos não estiverem disponíveis.

Terapia concomitante

A sinvastatina é eficaz isoladamente ou em combinação com os seques-

trantes de ácidos biliares. Se **LIPTRAT** for utilizado concomitantemente com ciclosporina, genfibrozil, outros fibratos ou doses hipolipemiantes de niacina ($\geq$ 1 g/dia), a dose de **LIPTRAT** não deve ser maior que 10 mg/dia. Se **LIPTRAT** for utilizado concomitantemente com amiodarona ou verapamil, a dose a máxima de **LIPTRAT** não ser maior que 20 mg/dia (vide Precauções, Miopatia/rabdomiólise e Interações Medicamentosas).

Posologia na insuficiência renal

Como a excreção renal de sinvastatina não é significativa, não devem ser necessárias modificações posológicas para pacientes com insuficiência renal moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração plasmática de creatinina < 30 ml/min), deve-se analisar cuidadosamente o uso de posologias acima de 10 mg/dia, as quais, se forem extremamente necessárias, deverão ser administradas com cautela (vide Informações Técnicas).

SUPERDOSAGEM:

Foram relatados poucos casos de superdosagem; nenhum paciente apresentou sintomas específicos e todos se recuperaram sem sequelas. A dose máxima ingerida foi de 450 mg. Devem ser adotadas medidas gerais.

PACIENTES IDOSOS:

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número do lote, data da fabricação e data da validade:
vide cartucho

Registro MS - 1.0497.0238
Farm. Resp.: Ishii Massayuki
CRF-SP nº 4863



união química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Embu-Guaçu - SP
CEP 06900-000 SAC 0800 11 1559
CNPJ 60.665.981/0001-18 – Indústria Brasileira

EE 024052 - 315 x 190 mm - Laetus 175

LIPTRAT

sinvastatina



união química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:
Comprimido revestido: caixa com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Comprimido Revestido
Cada comprimido revestido contém:
sinvastatina 10,0 mg
Excipientes: lactose, amido glicolato de sódio, celulose microcristalina, ácido cítrico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, estearato de magnésio, ácido ascórbico, óxido de ferro vermelho, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, dióxido de silício coloidal, etilcelulose, laurilsulfato de sódio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

ACÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO:
LIPTRAT é um medicamento altamente eficaz para reduzir o colesterol, quando a dieta apenas for insuficiente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO:
Manter o produto em sua embalagem original, conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e proteger da umidade.

PRAZO DE VALIDADE:
24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:
Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.
Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS:
A sinvastatina geralmente é bem tolerada. A maioria dos efeitos adversos tem sido de natureza leve e transitória; os mais comuns são distúrbios digestivos e os menos comuns, fraqueza e cefaleia. Menos comuns ainda são dores, dorimento ou fraqueza musculares, problemas no fígado e hipersensibilidade (reações alérgicas que podem ter vários sintomas, incluindo dores nas articulações, febre e falta de ar). Considerando-se que os problemas musculares em raras ocasiões são graves, procure seu médico imediatamente se você apresentar dor, dorimento ou fraqueza musculares. Informe ao seu médico se você apresentar um sintoma incomum ou se um sintoma conhecido persistir ou piorar.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS:
Evitar o consumo de álcool e suco de grapefruit durante o tratamento com a sinvastatina.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES:



O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, por pacientes com doenças ativas do fígado e durante a gravidez e a lactação. Caso ocorra gravidez, suspenda o tratamento e avise seu médico imediatamente.

Uma vez que a administração concomitante de sinvastatina e alguns medicamentos pode aumentar o risco de problemas musculares, é particularmente importante informar ao médico se você está tomando ciclosporina, agentes antifúngicos (tais como o itraconazol ou o cetoconazol), derivados do ácido fibríco (tais como o genfibrozil, o bezafibrato ou o fenofibrato), os antibióticos eritromicina e claritromicina, inibidores da protease do HIV (tais como o indinavir, o nelfinavir, o ritonavir e o saquinavir), o antidepressivo nefazodona, amiodarona (medicamento usado para o tratamento de alterações do ritmo dos batimentos cardíacos), verapamil (medicamento utilizado para o tratamento de pressão alta ou angina) ou doses altas (≥ 1 g/dia) de niacina ou ácido nicotínico. Também é importante avisar ao seu médico se você estiver tomando anticoagulantes (medicamentos que evitam a formação de coágulos sanguíneos) como a varfarina e a femprocumona.

Enquanto você estiver tomando sinvastatina seu médico deve ser informado sobre todos os medicamentos que está tomando ou planeja tomar, incluindo os medicamentos adquiridos sem prescrição médica. Você deve informar que está tomando sinvastatina a qualquer médico que prescreva um novo medicamento para você. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS:

A 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 hidrolisada 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 heterozigóticas familiar e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas se mostrar 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 a sinvastatina é interrompida, os níveis de colesterol e lipídes 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 a sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA, a qual participa de muitos processos de biossíntese no organismo.

Em estudos com animais, a sinvastatina demonstrou alta seletividade pelo fígado após administração oral, onde atingiu concentrações consideravelmente mais altas do que em tecidos não alvo. A sinvastatina sofre amplo metabolismo de primeira passagem pelo 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.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com a sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total no período basal entre 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte; em 42% o risco de morte por DAC; e em 37% o risco de infarto do miocárdio não fatal comprovado no hospital. Além disso, a sinvastatina reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (bypass da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com diabetes melito, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, a sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos cerebrovasculares fatais e não fatais (AVC e ataques isquêmicos transitórios) em 28%.

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

INDICAÇÕES:

Doença coronariana

Em pacientes com doença coronariana, **LIPTRAT** é indicado para:

- reduzir o risco de morte;
- reduzir o risco de morte por doença coronariana e de infarto do miocárdio não-fatal;
- reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e de ataques isquêmicos transitórios (AIT);
- reduzir o risco de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio (bypass da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea);
- retardar a progressão da aterosclerose coronariana, inclusive reduzindo o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais.

Hiperlipidemia

LIPTRAT é indicado como adjunto à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicérides em pacientes com hipercolesterolemia primária, hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hiperlipidemia combinada (mista), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas forem inadequadas. **LIPTRAT** também eleva o HDL-colesterol e, portanto, reduz a relação LDL/HDL-colesterol e a relação colesterol total/HDL.

LIPTRAT também é indicado como adjunto à dieta e outras medidas não relacionadas à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta a essas medidas for inadequada.

CONTRAINDICAÇÕES:

O produto é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas. É contraindicado na gravidez e na lactação (vide Precauções e Advertências).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

Gerais: - 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 associada a aumentos de creatinina quinase (CK) > 10 vezes o limite superior da normalidade. A miopatia algumas vezes assume a forma de rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda secundária a 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 CYP3A4: ciclosporina, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com altas doses de sinvastatina (vide Interações Medicamentosas - Interações com CYP3A4).

- medicações hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administradas isoladamente: genfibrozil, outros fibratos ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina, particularmente com doses altas de sinvastatina (vide Interações Medicamentosas - Interações com medicações hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administradas isoladamente).

- outros medicamentos: amiodarona ou verapamil, mas não outros bloqueadores dos canais de cálcio, com doses altas de sinvastatina (vide Interações Medicamentosas - Interações com outros medicamentos). Em um estudo clínico em andamento, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que estavam rece-

bendo 80 mg de sinvastatina e amiodarona. Uma vez que o uso concomitante da sinvastatina com bloqueadores dos canais de cálcio em estudos clínicos foi substancial e muito mais amplo que com qualquer uma das medicações listadas anteriormente, é possível calcular a incidência: 4 de 635 pacientes que receberam verapamil concomitantemente com sinvastatina em estudos clínicos apresentaram miopatia (0,63%). Em comparação, nesses mesmos estudos, ocorreu miopatia em 2 de 2.343 pacientes que tomavam diltiazem com sinvastatina (0,085%) e em 1 de 1.046 (0,096%) que tomavam amlodipino. Dentre os pacientes que tomavam sinvastatina sem nenhum desses três bloqueadores dos canais de cálcio, a incidência de miopatia foi 13 em 21.224 (0,061%).

O risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose: em estudos clínicos, nos quais os pacientes foram cuidadosamente monitorados e algumas medicações que interagiam com a sinvastatina foram excluídas, a incidência foi de aproximadamente 0,03% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e 0,4% com 80 mg.

Consequentemente:

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, genfibrozil, outros fibratos ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina. O uso combinado de sinvastatina com fibratos ou niacina deve ser evitado a menos que o benefício de alterações adicionais dos níveis lipídicos possa superar o risco aumentado resultante da combinação desses medicamentos. A adição desses medicamentos à sinvastatina, tipicamente, propicia pequena redução adicional do LDL-C, porém reduções adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C podem ser obtidos. Combinações de fibratos ou niacina com baixas doses de sinvastatina foram usadas sem relatos de miopatia em estudos clínicos pequenos de curto prazo, com monitorização cuidadosa.

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 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 cuja dose de sinvastatina estiver sendo aumentada, devem ser advertidos quanto ao risco de miopatia e avisados para relatar prontamente qualquer dor, dolorimento ou fraqueza musculares inexplicadas. 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 iniciem 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 tiveram antecedentes complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente como consequência de diabetes mellitus de longa duração. Esses pacientes requerem monitoração cuidadosa. 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, em geral, caíram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados a icterícia ou outros sintomas ou sinais clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática alterados antes da terapia com a sinvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S) (vide Informações Técnicas), o número de pacientes com transaminases elevadas (acima de três vezes o limite superior da normalidade) mais de uma vez durante o estudo, não foi significativamente diferente entre os grupos sinvastatina e placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A 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 do 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 e/ou foram descontinuados por aumento de transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento mediano) do estudo. A dose inicial da 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 doses de 40 mg e 80 mg, respectivamente.

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 contraindicações para o uso da sinvastatina. Assim como 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 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: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez. A sinvastatina é contraindicada 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 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