



PREVENCOR

ácido acetilsalicílico sinvastatina



FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

- PREVENCOR 10** - Embalagens com: 30 Comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg + 30 comprimidos revestidos de sinvastatina 10 mg
 - PREVENCOR 20** - Embalagens com: 30 Comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg + 30 comprimidos revestidos de sinvastatina 20 mg
 - PREVENCOR 40** - Embalagens com: 30 Comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg + 30 comprimidos revestidos de sinvastatina 40 mg
- USO ADULTO
USO ORAL

COMPOSIÇÕES

- PREVENCOR 10**
Cada comprimido (amarelo) de ácido acetilsalicílico contém:
- ácido acetilsalicílico 100 mg
 - excipientes q.s.p. 1 comprimido
- (ácido esteárico, amido, aroma de laranja, celulose microcristalina, corante laca amarelo crepúsculo, corante laca amarelo quinolina, dióxido de silício e sacarina sódica di-hidratada).
- Cada comprimido revestido (rosa claro) de sinvastatina contém:
- sinvastatina 10 mg
 - excipientes q.s.p. 1 comprimido
- (ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, hidroxianisol butilado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprolose, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbitato 80, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e talco).
- PREVENCOR 20**
Cada comprimido (amarelo) de ácido acetilsalicílico contém:
- ácido acetilsalicílico 100 mg
 - excipientes q.s.p. 1 comprimido
- (ácido esteárico, amido, aroma de laranja, celulose microcristalina, corante laca amarelo crepúsculo, corante laca amarelo quinolina, dióxido de silício e sacarina sódica di-hidratada).
- Cada comprimido revestido (salmão) de sinvastatina 20 mg contém:
- sinvastatina 20 mg
 - excipientes q.s.p. 1 comprimido
- (ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, hidroxianisol butilado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprolose, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbitato 80, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e silicato de magnésio).
- PREVENCOR 40**
Cada comprimido (amarelo) de ácido acetilsalicílico contém:
- ácido acetilsalicílico 100 mg
 - excipientes q.s.p. 1 comprimido
- (ácido esteárico, amido, aroma de laranja, celulose microcristalina, corante laca amarelo crepúsculo, corante laca amarelo quinolina, dióxido de silício e sacarina

sódica di-hidratada).
Cada comprimido revestido (rosa) de sinvastatina 40 mg contém:

- sinvastatina 40 mg
- excipientes q.s.p. 1 comprimido

(ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, hidroxianisol butilado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprolose, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbitato 80, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e silicato de magnésio).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- Ação esperada do medicamento:** o PREVENCOR constitui-se em uma associação de dois medicamentos utilizados concomitantemente (ácido acetilsalicílico e sinvastatina) na prevenção e/ou tratamento da doença aterosclerótica cardiovascular (cardiopatia isquêmica, infarto do miocárdio, doença aterosclerótica cerebral e periférica) devido à ação antitrombótica do ácido acetilsalicílico e ação redutora de colesterol ocasionada pela sinvastatina.
- Cuidados de armazenamento:** conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.
- Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido, pois pode ser prejudicial à saúde.
- Gravidez e lactação:** informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação. **Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.** Se ocorrer gravidez durante o uso de PREVENCOR, suspenda o tratamento e avise prontamente o médico.
- Cuidados de administração:** siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

- Reações adversas:** informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis tais como náuseas, vômitos e azia decorrentes do ácido acetilsalicílico. A sinvastatina é geralmente bem tolerada. A maioria dos efeitos adversos tem sido de natureza leve e transitória; os mais comuns são distúrbios digestivos e os menos comuns, fraqueza e cefaleia. Menos comuns ainda são dores, dorimento ou fraqueza muscular, problemas no fígado e hipersensibilidade (reações alérgicas que podem ter vários sintomas, incluindo dores nas articulações, febre e falta de ar). **Considerando-se que os problemas musculares em raras ocasiões são graves, procure seu médico imediatamente se você apresentar dor, dorimento ou fraqueza musculares.** Informe ao seu médico se você apresentar um sintoma incomum ou se um sintoma conhecido persistir ou piorar.
- Ingestão concomitante com outras substâncias:** enquanto estiver em tratamento com PREVENCOR não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico; este 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 PREVENCOR a qualquer médico que prescreva um novo medicamento para você.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Evite a ingestão concomitante com álcool e drogas como acetazolamida, corticosteróides, anticoagulantes orais, heparina, hipoglicemiantes, metotrexato e probenecida.

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 fólico (tais como genfibrozila e

bezafibrato), os antibióticos eritromicina e claritromicina, inibidores da protease do HIV (tais como o indinavir, o nelfinavir, o ritonavir e o saquinavir), o antidepressivo nefazodona, amiodarona (medicamento usado para o tratamento de alterações do ritmo dos batimentos cardíacos), anti-hipertensivos, como por exemplo, verapamil ou diltiazem (medicamentos utilizados para o tratamento de pressão alta, angina ou outras afecções cardíacas) ou doses altas (≥ 1 g/dia) de niacina ou de ácido nicotínico. Também é importante informar ao seu médico se você estiver tomando anticoagulantes (medicamentos que evitam a formação de coágulos sanguíneos) como a varfarina e a femprocumona ou fenofibrato, outro derivado do ácido fólico.

- Contraindicações e Precauções:** sinvastatina é contraindicado nos casos de hipersensibilidade a qualquer componente do produto, em pacientes com doenças do fígado ativas ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas. O ácido acetilsalicílico não deve ser tomado em casos de suspeita de dengue, asma, gastrite, úlcera péptica ou problemas hemorrágicos. No caso do ácido acetilsalicílico CRIANÇAS OU ADOLESCENTE NÃO DEVEM USAR ESTE MEDICAMENTO PARA CATAPORA OU SINTOMAS GRIPAIS ANTES QUE UM MÉDICO SEJA CONSULTADO SOBRE A SÍNDROME DE REYE, UMA RARA, MAS GRAVE DOENÇA ASSOCIADA A ESSE MEDICAMENTO. A sinvastatina e ácido acetilsalicílico estão contraindicados durante a gravidez e lactação. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. **Os ingredientes inativos podem causar reações alérgicas.**
- Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** quando dirigir veículos ou operar máquinas, deve-se levar em consideração que pode ocorrer ocasionalmente vertigem ou fadiga durante o tratamento de hipertensão. "NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS ácido acetilsalicílico

Como éster do ácido salicílico, o ácido acetilsalicílico é uma substância com propriedades analgésicas, antipirética, anti-inflamatória e antitrombótica. Como mecanismo de ação, promove a inibição da enzima ciclooxigenase e, portanto, a inibição da produção de prostaglandinas E₂ e prostaciclina I₂ e do tromboxano A₂. Nas plaquetas, o principal produto da ciclooxigenase é o tromboxano A₂, um indutor da agregação plaquetária e potente vasoconstritor. O ácido acetilsalicílico bloqueia a produção do tromboxano A₂ a partir da inibição permanente da ciclooxigenase plaquetária durante o tempo de vida da plaqueta (7 a 10 dias). O benefício de longo prazo obtido com o ácido acetilsalicílico tem sido atribuído também a outros efeitos, como o aumento da atividade fibrinolítica do plasma e a redução de tromбина. O efeito máximo antitrombótico ocorre quando usado preferencialmente em doses baixas. Estudos referentes às doses de ácido acetilsalicílico e a função plaquetária demonstraram que, para a prevenção de infarto do miocárdio, doses baixas (100 mg ou menos) são suficientes. Foi publicada uma metanálise sobre prevenção primária, demonstrando que o uso de ácido acetilsalicílico reduz significativamente o risco de eventos coronarianos, suplantando o risco de efeitos adversos maiores (sangramentos gastrintestinais ou acidente vascular cerebral). Um estudo referente aos procedimentos cirúrgicos coronarianos demonstrou uma redução de aproximadamente 50% na oclusão de pontes após cirurgia de revascularização do miocárdio e complicações oclusivas agudas após angioplastia. Um estudo de metanálise, referente à prevenção secundária, demonstrou que o uso diário de 75 a 150 mg de ácido acetilsalicílico reduziu a mortalidade naqueles indivíduos com infarto do miocárdio, angina do peito, doença aterosclerótica cerebral e periférica. A análise de cinco estudos, envolvendo o uso associado do ácido acetilsalicílico e uma estatina, demonstrou uma redução adicional no risco de eventos cardiovasculares nos casos que receberam essa associação, em relação ao uso isolado da estatina.

O ácido acetilsalicílico é convertido em seu principal metabólito, ácido salicílico, durante

e após a absorção. O metabolismo é limitado pela capacidade de enzimas hepáticas. A ligação às proteínas plasmáticas é dose-dependente (de 66% a 98% de ácido salicílico). Após altas doses, é detectável nos líquidos cefalorraquiano e sinovial. O ácido salicílico atravessa a barreira placentária e é excretado no leite. Sua meia-vida de eliminação é dose-dependente (2 a 3 horas para baixas doses e 12 horas para doses analgésicas). O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados, principalmente, por via renal.

sinvastatina

A sinvastatina é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*. Após a ingestão, sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada ao β-hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que sinvastatina é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas se mostre insuficiente. Observam-se respostas acentuadas em duas semanas e respostas terapêuticas máximas ocorrem em 4 a 6 semanas. A resposta mantém-se com a continuidade da terapia. Quando a terapia com sinvastatina é interrompida, os níveis de colesterol e lípidios 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 sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA, a qual participa de muitos processos de biossíntese no organismo.

Em estudos com animais, a sinvastatina demonstrou alta seletividade pelo fígado após administração oral, onde atingiu concentrações consideravelmente mais altas do que em tecidos não-alvo. A sinvastatina sofre amplo metabolismo de primeira passagem no fígado, principal local para sua ação, com 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 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, sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte; em 42%, o risco de morte por DAC; e em 37% o risco de infarto do miocárdio não-fatal comprovado no hospital. Além disso, sinvastatina reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (*bypass* da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com diabetes melito, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos cerebrovasculares fatais e não fatais (AVC e ataques isquêmicos transitórios) em 28%.

No Estudo de Proteção do Coração – *Heart Protection Study* (HPS) –, os efeitos do tratamento com sinvastatina durante um período de acompanhamento de 5,3 anos, em média, foram avaliados em 20.536 pacientes com ou sem hiperlipidemia e alto risco de eventos coronarianos, em decorrência de diabetes, antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença cerebrovascular, doença vascular periférica ou doença coronariana. No período basal, 33% apresentavam níveis de LDL inferiores a 116 mg/dL; 25%, entre 116 mg/dL e 135 mg/dL e 42%, superiores a 135 mg/dL. Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, sinvastatina 40 mg/dia comparado ao placebo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, em consequência da redução de mortes por doença coronariana

(18%). A sinvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos relevantes (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. A sinvastatina reduziu a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana (incluindo *bypass* ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) e procedimentos de revascularização periférica e outros procedimentos de revascularização não coronarianos, em 30% e 16%, respectivamente. A sinvastatina reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, sinvastatina reduziu o risco de hospitalização por angina em 17%. Os riscos de eventos coronarianos e vasculares relevantes (um desfecho composto que incluiu os eventos coronarianos relevantes, AVC ou procedimentos de revascularização) foram reduzidos em cerca de 25% em pacientes com ou sem doença coronariana, incluindo pacientes com diabetes e pacientes com doença periférica ou cerebrovascular. Além disso, no subgrupo de pacientes com diabetes, sinvastatina reduziu o risco do desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputação de membros inferiores ou úlceras nas pernas em 21%. As reduções de risco produzidas por sinvastatina nos eventos relevantes, vasculares e coronarianos, foram evidentes e consistentes independentemente da idade e do sexo do paciente, dos níveis de LDC-C, HDL-C, TG, apolipoproteína A-I ou apolipoproteína B no período basal, da presença ou ausência de hipertensão, dos níveis de creatinina até o limite para inclusão de 2,3 mg/dL, da presença ou ausência de medicações cardiovasculares (aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] ou bloqueadores dos canais de cálcio) no período basal, de tabagismo, de ingestão de álcool ou de obesidade. Ao final de 5 anos, 32% dos pacientes no grupo placebo estavam tomando uma vastatina (fora do protocolo do estudo); portanto, as reduções de risco observadas subestimam o real efeito da sinvastatina.

Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, que utilizou angiografia coronariana quantitativa e envolveu 404 pacientes, sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, ao passo que as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos em pacientes que receberam tratamento-padrão. As análises de subgrupo de dois estudos que incluíram 147 pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) demonstraram que 20 a 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de triglicérides em 21% a 39% (placebo: 11% a 13%), de LDL-colesterol em 23% a 35% (placebo: +1% a +3%) e do colesterol não HDL, em 26% a 43% (placebo: +1% a +3%) e aumentou o HDL-C em 9% a 14% (placebo: 3%).

Em outra análise de subgrupo de sete pacientes com disbetilipoproteinemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de LDL-C, inclusive das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) em 51% (placebo: 8%) e de VLDL-colesterol + IDL em 60% (placebo: 4%).

INDICAÇÕES

A apresentação associada de PREVENCOR composta por sinvastatina e ácido acetilsalicílico, está indicada na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica cardiovascular associada a hiperlipidemia. PREVENCOR pode reduzir o risco de morte por doença coronariana e de infarto do miocárdio não fatal; reduzir o risco de eventos isquêmicos coronarianos; o risco de acidente vascular cerebral e ataques isquêmicos transitórios; o risco de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio; e retardar a progressão do processo aterosclerótico, reduzindo o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais. A sinvastatina, uma das medicações associadas de PREVENCOR, é usada como terapia adjuvante à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides em pacientes com hiperlipidemia; também eleva o HDL-colesterol e, portanto, reduz a relação colesterol total/HDL-colesterol, um indicador de risco da doença cardiovascular.

A estratégia posológica de PREVENCOR para se atingir metas lipídicas de prevenção

e tratamento da aterosclerose, pode seguir uma estratificação do risco. Os pacientes são estratificados em três categorias, de acordo com o risco absoluto que apresentam para o desenvolvimento da doença aterosclerótica cardiovascular, observando-se as metas lipídicas desejadas em cada categoria:

- (I) **Prevenção primária de baixo risco** (risco de evento coronariano menor que 10% em 10 anos) meta: LDL-C < 130 mg/dL, entretanto, tolera-se LDL-C até 160 mg/dL.
 - (II) **Médio risco** (risco de evento coronariano maior que 10% porém menor do que 20% em 10 anos). Geralmente são indivíduos com dois fatores de risco (excetuando diabetes mellitus) além do colesterol. Meta: LDL < 130 mg/dL.
 - (III) **Alto risco:** risco de evento maior ou igual a 20% em 10 anos ou acima de 20% extrapolando-se a idade para os 60 anos de vida. Geralmente são pacientes que apresentam mais de dois fatores de risco (excetuando diabetes mellitus) além do colesterol. Nessa categoria também se incluem diabéticos e portadores de doença aterosclerótica coronária ou não (aneurisma de aorta, insuficiência vascular periférica ou doença cerebrovascular sintomática).
- Em todas as três categorias, o perfil lipídico desejado é: Colesterol Total < 200 mg/dL, HDL-Colesterol > 40 mg/dL e Triglicérides < 150 mg/dL. É importante considerar que, para todos os níveis de risco cardiovascular, modificações no estilo de vida são fundamentais como, por exemplo, redução do peso, dieta anti-hiperlipidêmica, redução da ingestão de sal e prática de atividade física. A instituição do tratamento com PREVENCOR dependerá do nível de risco e da eficácia ou não das modificações no estilo de vida em modificar o perfil lipídico e outros fatores de risco.

CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a sinvastatina, ao ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, ou qualquer componente da fórmula;
- Na presença de problemas hemorrágicos e úlcera gastroduodenal;
- Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas;
- Gravidez e lactação (veja **Precauções e Advertências**).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

ácido acetilsalicílico

Somente após rigorosa avaliação médica dos riscos e benefícios no uso de ácido acetilsalicílico, este poderá ser utilizado nas seguintes condições: primeiro e segundo trimestres de gravidez; durante a amamentação; hipersensibilidade a anti-inflamatórios/anti-reumáticos e a outros alérgenos; no uso concomitante com anticoagulantes (ex: derivados cumarínicos ou heparina); na presença de lesões hepáticas ou renais graves; pacientes com antecedentes de doença gastrintestinal. **O tratamento com ácido acetilsalicílico deve ser interrompido, pelo menos, uma semana antes de cirurgias, devido ao aumento de tempo de sangramento.** Pacientes com asma brônquica, bronquite crônica, febre do feno ou edema da mucosa nasal (pólipos nasais) podem vir a apresentar crise asmática, edema localizado da pele ou mucosa (edema de Quincke) ou urticária, quando em contato com analgésicos/anti-inflamatórios não-esteróides.

Evite tomar com álcool.
O ácido acetilsalicílico é contraindicado em casos de suspeita de dengue.

sinvastatina

- Miopatia/Rabdomiólise**
A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, dorimento ou

fraqueza musculares associados a aumentos de creatinina quinase (CK) >10 vezes o limite superior da normalidade. A miopatia algumas vezes assume a forma de rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobulinúria que, raramente, foi fatal. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma.

O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pelo uso concomitante de sinvastatina com:

- inibidores potentes da CYP3A4: ciclosporina, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com doses mais altas de sinvastatina (veja **Interações Medicamentosas, Interações com CYP3A4**).
- outros medicamentos: genfibrozila e outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina particularmente com doses mais altas de sinvastatina (veja Interações Medicamentosas, Interações com medicações hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administradas isoladamente). Não há evidência de que o risco de miopatia exceda a soma do risco individual de cada agente quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente.

- amiodarona ou verapamil com doses mais altas de sinvastatina (veja **Interações Medicamentosas, Interações com outros medicamentos**).

Em um estudo clínico em andamento, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que estavam recebendo amiodarona e 80 mg de sinvastatina.

- diltiazem: pacientes em tratamento concomitante com diltiazem e sinvastatina 80 mg apresentaram pequeno aumento no risco de miopatia. O risco de miopatia é de aproximadamente 1% nesses pacientes. Em estudos clínicos, o risco de miopatia em pacientes que receberam 40 mg de sinvastatina com diltiazem foi semelhante ao de pacientes que receberam 40 mg de sinvastatina sem diltiazem (veja **Interações Medicamentosas, Outras Interações Medicamentosas**).

O risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose. Em estudos clínicos, nos quais os pacientes foram cuidadosamente monitorados e algumas medicações que 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, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (> 1g/dia) de niacina. O uso combinado de sinvastatina com esses agentes deve ser evitado a menos que os benefícios possam superar o risco aumentado resultante



da combinação desses medicamentos. Deve-se ter cautela quando o fenofibrato for prescrito com sinvastatina, já que cada agente pode causar miopatia quando administrado isoladamente. A adição de fibratos ou niacina à sinvastatina propicia tipicamente pequena redução adicional do LDL-C, porém reduções adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C podem ser obtidos. Em estudos clínicos pequenos, de curto prazo, com monitorização cuidadosa, foram usadas combinações de fibratos ou niacina com baixas doses de sinvastatina sem relatos de miopatia.

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

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

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

• *Efeitos Hepáticos:* em estudos clínicos, ocorreram aumentos persistentes (acima de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando o medicamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminase caíram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados à icterícia ou a outros sintomas ou sinais clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática alterados antes da terapia com a sinvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S) (veja **Informações técnicas**), o número de pacientes com transaminases elevadas (acima de três vezes o limite superior da normalidade) mais de uma vez durante o estudo, não foi significativamente diferente entre os grupos sinvastatina e placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A frequência dos aumentos isolados de TGP (ALT) para três vezes o limite superior da

normalidade foi significativamente mais alta no grupo da sinvastatina no primeiro ano do estudo (20 vs. 8, p=0,023), mas não posteriormente. O aumento de transaminases resultou em descontinuação da terapia para oito pacientes do grupo da sinvastatina (n=2.221) e para cinco do grupo placebo (n=2.223). Dos 1.986 pacientes no 4S tratados com a sinvastatina cujos testes de função hepática eram normais no período basal, somente oito (0,4%) apresentaram aumentos consecutivos >3 vezes o limite superior da normalidade de enzimas hepáticas e/ou foram descontinuados por aumento de transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento mediano) do estudo. A dose inicial de sinvastatina para todos os pacientes do estudo foi de 20 mg; 37% foram titulados para 40 mg.

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

No estudo HPS (veja **Informações Técnicas**), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de sinvastatina ou placebo, a incidência de transaminases elevadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmada em exames repetidos) foi de 0,21% (n=21) para os pacientes que receberam sinvastatina e de 0,09% (n=9), no grupo placebo.

Recomenda-se solicitar testes de função hepática antes de iniciar a terapia e posteriormente, quando clinicamente indicado. Pacientes titulados para doses de 80 mg devem realizar mais um teste antes da titulação, 3 meses depois da titulação para a dose de 80 mg e, a seguir, periodicamente (por exemplo, de 6 em 6 meses) durante o primeiro ano de tratamento. Deve-se dar especial atenção aos pacientes que apresentarem aumento de transaminases séricas e, nesses pacientes, as avaliações laboratoriais devem ser imediatamente repetidas e, a seguir, realizadas com maior frequência. Deve-se descontinuar o medicamento se os níveis de transaminases mostrarem evidência de progressão, particularmente se aumentarem acima de três vezes o limite superior da normalidade e persistirem nesse patamar. Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contraindicações para o uso da sinvastatina. A exemplo do que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas após o tratamento com a sinvastatina; essas alterações ocorreram logo após o início da terapia, foram geralmente transitórias, assintomáticas e não exigiram interrupção do tratamento.

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

• *Gravidez: sinvastatina é contraindicado durante a gravidez. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.* A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos

estudos clínicos controlados em mulheres grávidas. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente de mulheres expostas a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado no primeiro trimestre de gravidez, a incidência de anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 2,5 vezes ou maior do que a incidência conhecida.

Embora não haja evidência de que a incidência de anomalias congênitas nos descendentes de pacientes expostos a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o risco a longo prazo associado a hipercolesterolemia primária. Por essas razões, sinvastatina não deve ser usado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com sinvastatina deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (veja **Contraindicações**).

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
ácido acetilsalicílico

Os efeitos dos seguintes medicamentos são intensificados: anticoagulantes; corticosteroides (risco de hemorragia gastrointestinal); anti-inflamatórios não-esteroides; sulfonilureias; metotrexato; digoxina; barbitúricos e lítio (concentração plasmática); sulfonamidas e suas associações; ácido valproico.

Os efeitos dos seguintes medicamentos são reduzidos: antagonistas da aldosterona (ex.: espironolactona) e diuréticos de alça; anti-hipertensivos; uricosúricos. Não é recomendado o uso prolongado e simultâneo de paracetamol, porque aumenta o risco de nefropatia. Os salicilatos deslocam de sua ligação proteica a penicilina, tiroxina, triiodotironina, fenitoina. Os acidificantes urinários (ácido ascórbico, fosfato sódico ou potássico, cloreto de amônio) dão lugar a maiores concentrações plasmáticas de salicilato, por

diminuir sua excreção. Até em baixas doses, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção de ácido úrico. Isto pode gerar crise de gota em pacientes que já apresentem tendência à excreção reduzida de ácido úrico.

sinvastatina

Interações com o 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 (abaixo) aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina.

Veja **Precauções, Miopatia/Rabdomiólise e Informações Técnicas.**

- *itraconazol*

- *cetoconazol*

- *eritromicina*

- *claritromicina*

- *inibidores da protease do HIV*

- *nefazodona*

- *ciclosporina*

Interações com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente

O risco de miopatia também é aumentado pelos seguintes medicamentos hipolipemiantes que não são inibidores potentes da CYP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente.

Veja **Precauções, Miopatia/Rabdomiólise.**

- *genfibrozila*

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

- *niacina (ácido nicotínico)* (>1 g/dia)

Outras interações medicamentosas

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

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

Outras interações

O suco de *grapefruit* contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por este sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 mL diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. Entretanto, quantidades muito grandes (acima de 1 litro diariamente) aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase durante a terapia com a sinvastatina e devem ser evitadas (veja **Precauções, Miopatia/Rabdomiólise**).

Derivados Cumarínicos: em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários normais e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose

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

REAÇÕES ADVERSAS
ácido acetilsalicílico

Podem ocorrer, ocasionalmente, distúrbios gastrintestinais como náuseas, diarreias, vômitos, epigastralgia, gastrite e leve perda de sangue gastrintestinal que, em caso excepcionais, pode causar anemia. Úlcera gastrintestinal pode ocorrer ocasionalmente e, em alguns casos, com hemorragia e perfuração. Em um estudo com médicos americanos, 34,8% dos que usavam ácido acetilsalicílico queixaram-se de sintomas gastrintestinais, contra 34,2% dos que tomavam placebo. Concluiu-se que a dose de 325 mg de ácido acetilsalicílico utilizada nesse estudo gerou intolerância digestiva atribuível em 0,6% dos indivíduos que informaram tolerar bem a medicação. Casos raros de reação de hipersensibilidade como dispneias e erupções cutâneas podem ocorrer. Casos isolados de alteração da função hepática (aumento das transaminases) e renal, hipoglicemia e reações graves de pele estão descritos. O uso prolongado e em dose excessiva pode predispor a nefrotoxicidade. Tontura e zumbido podem ocorrer como sintomas de superdose, principalmente em crianças e idosos.

sinvastatina

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

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

Miopatia foi raramente relatada.

No Estudo HPS (veja **Informações Técnicas**) que envolveu 20.536 pacientes que receberam 40 mg/dia de sinvastatina (n=10.269) ou placebo (n=10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes que receberam sinvastatina e aqueles que receberam placebo, durante 5,3 anos de estudo, em média. Neste megaestudo, somente os efeitos adversos graves

e as descontinuações por quaisquer efeitos adversos foram documentados. As taxas de descontinuação por efeitos adversos foram comparáveis (4,8% dos pacientes que receberam sinvastatina em comparação a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam sinvastatina. Aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado pela repetição do exame) ocorreu em 0,21% (n=21) dos pacientes que receberam sinvastatina em comparação com 0,09% (n=9) dos pacientes que receberam placebo.

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

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

Exames laboratoriais

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

POSOLOGIA

O paciente deve iniciar uma dieta-padrão redutora de colesterol antes de receber PREVENCOR e deve mantê-la durante o tratamento com PREVENCOR. Nos casos de hiperlipidemia refratários a dietoterapia, está indicado o uso de PREVENCOR 10 (10 mg de sinvastatina e 100 mg de ácido acetilsalicílico). Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos maiores do que 4 semanas, com PREVENCOR 20 ou 40, correspondente a doses de 20 e 40 mg de sinvastatina e 100 mg de ácido acetilsalicílico, respectivamente. As duas medicações que compõem o PREVENCOR devem ser ingeridas concomitantemente em tomadas únicas diárias, preferencialmente à noite, antes ou após o jantar. 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 PREVENCOR.

Para comprimido revestido de sinvastatina: **“Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.”**

SUPERDOSE

ácido acetilsalicílico

Em caso de superdose acidental, procure imediatamente um médico ou um Centro de Intoxicações, mesmo na ausência de sinais ou sintomas. Enquanto a intoxicação aguda provoca alterações graves do equilíbrio ácido-básico, a intoxicação crônica

causa alterações predominantes do sistema nervoso central (salicilismo). Além do distúrbio ácido-básico e eletrolítico (perda de potássio), hipoglicemia, erupções da pele e hemorragia gastrintestinal, os sintomas podem incluir hiperventilação, zumbido, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e auditivos, cefaleia, tontura e confusão. Na intoxicação grave, podem ocorrer delírio, tremor, dispneia, sudorese, hipotermia e coma. No tratamento da intoxicação recomenda-se medidas usuais para reduzir a absorção do princípio ativo, acelerar a excreção e monitorar o balanço hídrico e eletrolítico, normalizar a temperatura e a atividade respiratória.

sinvastatina

Foram relatados poucos casos de superdose; a dose máxima ingerida foi de 3,6 g. Todos os pacientes recuperaram-se sem sequelas. Até o momento, nenhum tratamento específico foi recomendado, portanto, devem ser adotadas medidas gerais.

PACIENTES IDOSOS

ácido acetilsalicílico

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos tóxicos dos salicilatos, possivelmente porque ocorre diminuição da função renal.

sinvastatina

Para pacientes com idade acima de 65 anos, que receberam sinvastatina em estudos clínicos controlados, a eficácia avaliada por meio da redução dos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol, mostrou ser semelhante àquela observada na população como um todo e não houve aumento aparente na frequência de achados adversos clínicos ou laboratoriais.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, prazo de validade e nº de lote: vide cartucho. Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640 MS - 1.0181.0456

Medley

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira

S.I.M.

Serviço de
Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br