

Sinvastacor

sinvastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Sinvastacor 5 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos

Sinvastacor 10 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos

Sinvastacor 20 mg. Embalagem contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos

Sinvastacor 40 mg. Embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 5 mg contém:

sinvastatina..... 5 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(butil hidroxianisol, ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido férrico amarelo)

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

sinvastatina..... 10 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(butil hidroxianisol, ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo)

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

sinvastatina..... 20 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(butil hidroxianisol, ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo)

Cada comprimido revestido de 40 mg contém:

sinvastatina..... 40 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(butil hidroxianisol, ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido férrico vermelho)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico.

Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Sinvastacor reduz os níveis do mau colesterol (LDL-colesterol) e de substâncias gordurosas chamadas triglicérides e aumenta os níveis do bom colesterol (HDL- colesterol) no sangue. O **Sinvastacor** pertence à classe dos medicamentos denominados inibidores da hidroximetilglutaril-co-enzima A (HMG-CoA) redutase.

Sinvastacor 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. O medicamento **Sinvastacor** reduz de forma significativa os níveis do mau colesterol (LDL-colesterol) e dos triglicérides e aumenta os níveis do bom colesterol (HDL-colesterol). Ao tomar **Sinvastacor** e fazer dieta, você estará controlando a quantidade de colesterol que ingere e a quantidade que o seu organismo produz.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Seu médico lhe receitou **Sinvastacor** 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), **Sinvastacor**:

- pode prolongar a sua vida ao reduzir o risco de infarto do miocárdio (ataque cardíaco) ou de derrame;
- reduz a necessidade de cirurgia para melhorar o fluxo sanguíneo nas pernas e nos órgãos essenciais, tal como o coração;
- reduz a necessidade de hospitalização por dor no peito (conhecida como angina).

O **Sinvastacor** reduz os níveis de colesterol no sangue. O colesterol pode causar doença coronariana (DAC) ao estreitar 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 (conhecida como angina) e infarto do miocárdio (ataque cardíaco). **Sinvastacor** 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 algumas doenças ou distúrbios genéticos e da 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 de 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 parentes de primeiro grau,
- sexo masculino e após a menopausa.

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

O QUE VOCÊ PODE FAZER EM BENEFÍCIO DA SUA SAÚDE E PARA REDUZIR O RISCO DE DOENÇA CORONARIANA.

PARE 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.

TOME 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 apenas ajudá-lo(a) a reduzir os níveis de colesterol, mas também lhe ajudará a perder peso (se for o caso).

O LDL-colesterol é chamado mau colesterol porque é o colesterol que entope suas artérias. Por outro lado, acredita-se que o HDL-colesterol remova 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 ele solicitar e pergunte para ele quais são os níveis ideais de colesterol no seu caso.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sinvastacor é contra-indicado nos casos de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, em pacientes com hepatopatias ativas ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas e durante a gravidez e a lactação.

Informe ao seu médico se você consome quantidades consideráveis de bebidas alcoólicas ou já teve doença(s) do fígado.

Posso tomar Sinvastacor com outros medicamentos?

Você também deve informar a qualquer médico que lhe prescrever um novo medicamento que você está tomando **Sinvastacor**.

É muito importante informar seu médico se você for tomar **Sinvastacor** associado a qualquer um dos medicamentos listados abaixo, pois o risco de problemas musculares nessa situação é maior (veja também "**QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**"):

- Ciclosporinas;
- Antifúngicos (como o itraconazol ou o cetoconazol);
- Derivados do ácido fibríco (como a genfibrozila e o benzafibrato);
- Os antibióticos eritromicina e claritromicina;
- Inibidores da protease do HIV (tais como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir);
- Antidepressivo nefazodona;
- Amiodarona (um medicamento utilizado para arritmias cardíacas);
- Verapamil ou diltiazem (medicamentos utilizados no tratamento de hipertensão arterial, angina, ou doenças cardíacas);
- Altas doses (1 g/dia) de niacina ou ácido nicotínico.

Também é importante informar seu médico se estiver tomando anticoagulantes (medicamentos que evitam a formação de coágulos sanguíneos) tais como a varfarina, a femprocumona, ou fenofibrato, outro derivado do ácido fibríco.

“Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis”.

“Informe ao médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento”.

“Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe seu médico se ocorrer gravidez ou se iniciar amamentação durante o uso deste medicamento”.

“Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.”

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

O **Sinvastacor** não é recomendado para uso pediátrico.

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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sinvastacor 5 mg é um comprimido revestido amarelo, oblongo, biconvexo.

Sinvastacor 10 mg é um comprimido revestido rosa claro, oblongo, biconvexo.

Sinvastacor 20 mg é um comprimido revestido bege, oblongo, biconvexo.

Sinvastacor 40 mg é um comprimido revestido rosa, oblongo, biconvexo.

A variação da dose de **Sinvastacor** é de 5-80 mg/dia, administrados em dose única, à noite. Seu médico poderá ajustar sua dose até, no máximo, 80 mg por dia, administrada em dose única à noite. Ele também poderá prescrever doses mais baixas, principalmente se você estiver tomando ciclosporina ou tiver certos tipos de doença renal. Continue tomando **Sinvastacor** até que o seu médico lhe diga para parar. Se você parar de tomar **Sinvastacor**, seus níveis de colesterol podem aumentar novamente.

O que fazer no caso de esquecer de tomar uma dose?

Tente tomar **Sinvastacor** conforme a prescrição médica. Entretanto, se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume, isto é, na hora regular e sem dobrar a dose.

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

“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico”.

“Este medicamento não deve ser partido ou mastigado”.

“Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. A data de fabricação e o prazo de validade estão impressos na embalagem externa do produto”.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. **Sinvastacor** em geral é bem tolerado. A maioria dos efeitos adversos foi de natureza leve e transitória; os mais comuns são distúrbios digestivos e os menos comuns, fraqueza e dor de cabeça. Ainda menos comuns são dor, dolorimento ou fraqueza musculares, problemas no fígado e hipersensibilidade (reações alérgicas que podem ter sintomas variados, incluindo dor nas articulações, febre e falta de ar).

Uma vez que em ocasiões raras problemas musculares são graves, você deve procurar seu médico imediatamente se sentir dor, dolorimento ou fraqueza musculares.

Outros efeitos adversos, mais raros, também podem ocorrer e a exemplo de qualquer medicamento que requer receita médica, alguns desses efeitos podem ser graves. Peça mais informações ao seu médico, pois ele tem uma lista mais completa dos efeitos adversos de **Sinvastacor**.

Informe ao seu médico se apresentar qualquer sintoma incomum ou se qualquer sintoma que você já conhece persistir ou piorar.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

“Em caso de superdose procure um centro de controle de intoxicação ou socorro médico”.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 – 30 ° C). Proteger da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A sinvastatina é um agente redutor de colesterol, derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

Farmacodinâmica

Após a ingestão oral, a sinvastatina é hidrolisada ao seu correspondente β -hidroxiácido. Esse é o principal metabólito e o inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante na biossíntese do colesterol. Como resultado, em estudos clínicos, a sinvastatina reduziu as concentrações do colesterol plasmático total e do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) e à lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Além disso, a sinvastatina aumentou o HDL-colesterol e reduziu os triglicérides plasmáticos.

A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude dessa conversão ser um passo precoce na biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também metabolizada rapidamente de volta para acetil-CoA, que participa de muitos processos de biossíntese no organismo. Em estudos com animais, a sinvastatina demonstrou alta seletividade pelo fígado após doses orais, onde atingiu concentrações substancialmente mais altas do que em outros tecidos não alvo. A sinvastatina é extensivamente extraída na primeira passagem pelo fígado, que é seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga pela bile. A exposição sistêmica do homem à forma ativa da sinvastatina é inferior a 5% da dose oral. Destes, 95% estão ligados às proteínas plasmáticas.

A sinvastatina tem sido estudada para o tratamento da hipercolesterolemia primária quando a dieta apenas foi insuficiente. A sinvastatina foi altamente eficaz na redução do colesterol total e do LDL-colesterol, nas formas heterozigóticas familiares e não-familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado era causa de preocupação. Observou-se uma resposta importante em duas semanas e a resposta terapêutica máxima ocorreu dentro de 4 a 6 semanas. A resposta foi mantida com a continuidade da terapia. Quando a terapia com a sinvastatina é interrompida, tem-se demonstrado que os níveis de colesterol total voltam aos valores anteriores ao tratamento.

Em Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S), o efeito da terapia com sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença

arterial coronariana (DAC) e com nível de colesterol total no período basal entre 212-309 mg/dL, durante 5,4 anos, em média. Neste estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego, controlado com placebo, sinvastatina reduziu o risco de morte em aproximadamente 30%; risco de morte por doença coronariana, em 42%; e de ocorrência de infarto do miocárdio não-fatal, comprovado, em 37%. Além disso, a sinvastatina reduziu o risco de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio (*bypass* da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) em 37%.

Em 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 vasculares cerebrais 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 vascular cerebral, 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%. 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. 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, a 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 pela 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, com a utilização de angiografia coronariana quantitativa, em 404 pacientes, a sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, enquanto as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos, em pacientes que recebiam 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 disbetalipoproteinemia (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%).

Farmacocinética

Biodisponibilidade: A exposição sistêmica do homem à forma ativa da sinvastatina é de menos 5% da dose oral. Destes, 95% estão ligados a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Em estudos com animais, após doses orais, a sinvastatina teve alta seletividade pelo fígado, onde atingiu concentrações substancialmente mais altas do que em outros tecidos não alvo.

Excreção: A sinvastatina é largamente extraída na primeira passagem pelo fígado, que é seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga na bile.

INDICAÇÕES

Doença coronariana:

Em pacientes com doença cardíaca coronariana, **Sinvastacor** 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.
- Reduzir o risco de hospitalização por angina.

Em pacientes com diabetes, **Sinvastacor** reduz o risco de desenvolvimento de complicações periféricas macrovasculares (um composto de procedimentos de revascularização periférica, de amputações dos membros inferiores ou de úlceras das pernas).

Em pacientes hipercolesterolêmicos com doença coronariana, **Sinvastacor** retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Hiperlipidemia:

- **Sinvastacor** é indicado como adjunto à dieta na redução dos 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. **Sinvastacor** também eleva o HDL-colesterol e, portanto, reduz a relação LDL/HDL-colesterol e a relação colesterol total/HDL.
- **Sinvastacor** é indicado para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).
- **Sinvastacor** é indicado para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).
- **Sinvastacor** também é indicado como adjunto à dieta e outras medidas não-relacionadas à dieta na redução de níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

CONTRA-INDICAÇÕES

Sinvastacor é contra-indicado a pacientes com:

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 – 30 ° C). Proteger da umidade.

POSOLOGIA

O paciente deve iniciar uma dieta padrão redutora de colesterol antes de receber **Sinvastacor** e deve mantê-la durante todo o tratamento.

A variação posológica de **Sinvastacor** é de 5-80 mg/dia, administrados em dose única, à noite. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos a intervalos não inferiores a 4 semanas, até o máximo de 80 mg/dia, administrados em dose única, à noite.

Hiperlipidemia: A dose inicial usual é de 10 mg/dia em dose única à noite. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem ser tratados com a posologia inicial de 5 mg de **Sinvastacor**.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica: Baseada nos resultados de um estudo clínico controlado, a dose recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 40 mg/dia, à noite, ou 80 mg/dia em 3 doses divididas: 2 doses de 20 mg durante o dia e uma dose noturna de 40 mg. Nestes pacientes, **Sinvastacor** deve ser usado como adjunto a outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aferese de LDL) ou quando tais tratamentos não forem disponíveis.

Doença coronariana: A dose inicial usual é de 40 mg/dia, administrada em dose única, à noite para os pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de AVC ou de outra doença vascular cerebral, doença vascular periférica ou doença coronariana. O tratamento pode ser iniciado simultaneamente à dieta e aos exercícios. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser realizados conforme orientação descrita anteriormente (veja POSOLOGIA, Hiperlipidemia).

Terapia concomitante: **Sinvastacor** é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares. Em pacientes recebendo ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes de niacina concomitantemente com **Sinvastacor**, a posologia máxima recomendada é de 10 mg/dia (veja ADVERTÊNCIAS, Efeitos Musculares). Se **Sinvastacor** for utilizado concomitantemente com amiodarona ou verapamil, a dose não deve ser maior do que 20 mg/dia.

Posologia na insuficiência renal: Como **Sinvastacor** não é significativamente excretado pelos rins, não devem ser necessárias modificações posológicas em pacientes com insuficiência renal moderada. Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), a utilização de doses acima de 10 mg/dia deve ser cuidadosamente avaliada e, quando necessária, esta deve ser implementada com cautela.

ADVERTÊNCIAS

Miopatia/Rabdomiólise

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

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

- inibidores potentes da CYP3A4: ciclosporina, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com doses mais altas de **Sinvastacor** (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- outros medicamentos: genfibrozila e outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes de niacina (≥ 1 g/dia) particularmente com doses mais altas de **Sinvastacor** (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 **Sinvastacor** e o fenofibrato são administrados concomitantemente.

Amiodarona ou verapamil com doses mais altas de **Sinvastacor** (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Em um estudo clínico em andamento, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que estavam recebendo amiodarona e 80 mg de **Sinvastacor**.

Diltiazem: pacientes em tratamento concomitante com diltiazem e **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** com diltiazem foi semelhante ao de pacientes que receberam 40 mg de **Sinvastacor** sem diltiazem (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose. Em estudos clínicos, nos quais os pacientes foram cuidadosamente monitorados e algumas medicações que interagem com **Sinvastacor** foram excluídas, a incidência foi de aproximadamente 0,03% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e 0,4% com 80 mg.

Conseqüentemente:

1. O uso de **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** não deve exceder 10 mg ao dia em pacientes que estiverem recebendo concomitantemente ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina. O uso combinado de **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor**, já que cada agente pode causar miopatia quando administrado isoladamente. A adição de fibratos ou niacina ao **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** sem relatos de miopatia.

3. A dose de **Sinvastacor** não deve exceder 20 mg ao dia em pacientes que estejam recebendo concomitantemente amiodarona ou verapamil. O uso combinado de **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor**, ou aqueles para os quais a dose de **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** apresentavam antecedentes clínicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente como conseqüência de diabetes melito de longa duração. Esses pacientes requerem monitoração mais rigorosa. O tratamento com **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor**. 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 **Sinvastacor** e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com **Sinvastacor** (4S) (veja FARMACODINÂMICA), 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 **Sinvastacor** 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 do **Sinvastacor** 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 do **Sinvastacor** ($n = 2.221$) e para cinco do grupo placebo ($n = 2.223$). Dos 1.986 pacientes no 4S tratados com **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** 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 FARMACODINÂMICA), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** e de 0,09% ($n = 9$), no grupo placebo.

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

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

Gravidez

Categoria de risco B

“Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez”.

Sinvastacor é contra-indicado durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados em mulheres grávidas. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente de mulheres expostas **Sinvastacor** 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 ao **Sinvastacor** ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com **Sinvastacor** 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, **Sinvastacor** não deve ser usado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com **Sinvastacor** deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (**veja CONTRA-INDICAÇÕES**).

Nutriz: Não se sabe se **Sinvastacor** ou os seus metabólitos são excretadas no leite humano. Como muitas drogas são excretadas desta forma, e devido ao potencial para reações adversas graves, as mulheres que tomam **Sinvastacor** não devem amamentar seus filhos.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Sinvastacor é contra indicado para pacientes com doença hepática ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.

Gravidez e lactação: **Sinvastacor** é contra indicado durante a gravidez. (veja ADVERTÊNCIAS)

Uso Pediátrico: Ainda não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças. **Sinvastacor** não é recomendado para uso pediátrico.

Uso em Idosos: Para pacientes com idade acima de 65 anos, que receberam **Sinvastacor** 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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sinvastacor é metabolizado pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, mas não exerce atividade inibitória sobre ela; conseqüentemente, não é esperado que afete as concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados pela CIP3A4. Inibidores potentes da CIP3A4 (abaixo) aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação de **Sinvastacor**.

O risco de rabdomiólise é elevado pelo uso concomitante de **Sinvastacor** e drogas com efeito inibitório significativo no citocromo P450 3A4 em doses terapêuticas (tais como ciclosporina, mibefradil, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina e nefazodona) e inibidores da protease do HIV (veja ADVERTÊNCIAS, Efeitos musculares).

O risco de miopatia também é aumentado pelos seguintes medicamentos hipolipemiantes que não são inibidores potentes da CIP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente:

- Genfibrozila;

- Outros fibratos (exceto fenofibrato): não há evidência de que o risco de miopatia exceda a soma do risco individual de cada agente quando **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** (veja ADVERTÊNCIAS).

- Diltiazem: pacientes em tratamento concomitante com diltiazem e **Sinvastacor** na dose de 80 mg apresentaram pequeno aumento do risco de miopatia (veja ADVERTÊNCIAS)

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 **Sinvastacor** e devem ser evitadas (veja ADVERTÊNCIAS).

Derivados Cumarínicos: Em dois estudos clínicos, um realizado com voluntários normais e outro com pacientes hipercolesterolêmicos, 20-40 mg/dia de **Sinvastacor** potencializaram discretamente o efeito de anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como Relação Internacional Normal ("INR"), aumentou dos valores do período basal de 1,7 a 1,8 e de 2,6 a 3,4 nos estudos realizados com voluntários e em pacientes, respectivamente. Em pacientes recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciar o tratamento com **Sinvastacor** e freqüentemente durante as fases iniciais do tratamento para assegurar que não ocorra nenhuma alteração significativa no tempo de protrombina. Uma vez que o tempo de protrombina tenha se estabilizado, a monitorização poderá ser realizada nos intervalos geralmente recomendados para os pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. Se houver alteração na dose de **Sinvastacor** ou se a droga for descontinuada, deve ser repetido o mesmo procedimento. A terapia com **Sinvastacor** não foi associada com sangramento ou com alterações no tempo de protrombina em pacientes que não estavam tomando anticoagulantes.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Sinvastacor é geralmente bem tolerado; a maioria das experiências adversas foi de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram retirados dos estudos clínicos controlados em consequência das experiências adversas atribuíveis a **Sinvastacor**.

Em estudos clínicos controlados realizados antes da comercialização, os efeitos adversos que ocorreram com freqüência de 1% ou mais, considerados pelo investigador como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionados ao medicamento foram: dor abdominal, constipação e flatulência. Outras experiências adversas que ocorreram em 0,5 a 0,9% dos pacientes foram astenia e cefaléia. Miopatia foi raramente relatada.

No Estudo HPS (veja FARMACODINÂMICA), que envolveu 20.536 pacientes que receberam 40 mg/dia de **Sinvastacor** (n=10.269) ou placebo (n=10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes que receberam **Sinvastacor** 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 **Sinvastacor** em comparação a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam **Sinvastacor**. 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 **Sinvastacor** em comparação com 0,09% (n= 9) dos pacientes que receberam placebo.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida (4S) envolvendo 4.444 pacientes tratados com 20-40 mg/dia de **Sinvastacor** (n = 2.221) ou placebo (n = 2.223), os perfis de segurança e de tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos de tratamento durante o tempo médio de 5,4 anos do estudo.

Outros efeitos adversos, tanto em estudos clínicos não-controlados como no uso rotineiro foram: náusea, diarreia, erupção cutânea, dispepsia, prurido, alopecia, tontura, câimbra muscular, mialgia, pancreatite, parestesia, neuropatia periférica, vômitos e anemia. Raramente ocorreu rabdomiólise e hepatite/icterícia. Uma síndrome de hipersensibilidade aparente foi raramente relatada e inclui algumas das seguintes características: angiodema, síndrome do tipo lúpus, polimialgia reumática, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de VHS, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, vermelhidão, dispnéia e mal-estar.

Achados de Testes Laboratoriais: Elevações persistentes e acentuadas das transaminases séricas foram relatadas pouco freqüentemente. Foram relatados aumentos da fosfatase alcalina e γ -glutamil transpeptidase. Anormalidades nos testes de função hepática foram geralmente leves e transitórias. Foram relatados aumentos nos níveis de creatinina quinase sérica (CK) derivada do músculo esquelético (veja ADVERTÊNCIAS).

SUPERDOSE

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

“Para sua segurança, não descarte a bula e o cartucho até o uso total deste medicamento”.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. M.S.: 1.0047.0270

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha
CRF-PR nº 16.006

Logo SAC 0800 4009192



Uma decisão saudável

Fabricado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87

Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira
