



ZOCOR[®] **(sinvastatina), MSD**

Identificação do Medicamento

O que é ZOCOR[®] (sinvastatina), MSD?

Forma Farmacêutica e Apresentações

ZOCOR[®] (sinvastatina), MSD é apresentado na forma de comprimidos revestidos de 10 mg de sinvastatina em caixas contendo 10 e 30 comprimidos revestidos; de 20 mg de sinvastatina em caixas contendo 30 comprimidos revestidos; de 40 mg de sinvastatina em caixas contendo 10 comprimidos revestidos e de 80 mg de sinvastatina em caixas contendo 10 comprimidos revestidos.

Uso Oral

Uso Adulto

Ingredientes ativos

Cada comprimido de ZOCOR[®] contém 10, 20, 40 ou 80 mg de sinvastatina.

Ingredientes inativos

Hidroxianisol butilado; ácido ascórbico; ácido cítrico; celulose microcristalina; amido; estearato de magnésio; lactose; hidroxipropilmetilcelulose; hidroxipropilcelulose; dióxido de titânio; talco; óxido férrico amarelo; óxido férrico vermelho.

Informações ao Paciente

Como este medicamento funciona?

ZOCOR[®] 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. ZOCOR[®] pertence à classe dos medicamentos denominados inibidores da hidroximetilglutaril-co-enzima A (HMG-CoA) redutase.

ZOCOR[®] 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. ZOCOR[®] 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 ZOCOR[®] 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 ZOCOR[®] 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), ZOCOR[®]:

- 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).

ZOCOR[®] 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). ZOCOR[®] 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 pode você 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 tomar este medicamento?

Contra-indicações

Você não deve tomar ZOCOR[®] se:

- For alérgico (a) a quaisquer um de seus componentes (veja **O que é ZOCOR[®]?**);
- Tiver doença do fígado em atividade;
- Estiver grávida ou amamentando.

Advertências

Uso na Gravidez e Amamentação

ZOCOR[®] não deve ser utilizado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou com suspeita de estarem grávidas. Se engravidar durante o tratamento com ZOCOR[®], pare de tomar o medicamento e procure seu médico imediatamente.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Mulheres que estejam tomando ZOCOR[®] não devem amamentar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso Pediátrico

ZOCOR[®] não é recomendado para uso pediátrico.

Uso em Idosos

Em pacientes com idade superior a 65 anos que receberam sinvastatina em estudos clínicos apresentaram redução do colesterol total e do LDL-total, similar ao do resto da população, sem apresentar aumento de efeitos adversos, clínicos ou laboratoriais.

O que devo dizer para o meu médico antes de tomar ZOCOR[®]?

Precauções

Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que estiver apresentando ou tenha apresentado, inclusive alergias.

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

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

Posso tomar ZOCOR[®] com outros medicamentos?

Você também deve informar a qualquer médico que lhe prescrever um novo medicamento que você está tomando ZOCOR[®].

É muito importante informar ao seu médico se você for tomar ZOCOR[®] associado a qualquer um dos medicamentos listados abaixo, pois o risco de problemas musculares nessa situação é maior (veja também “**Quais efeitos adversos ZOCOR[®] pode causar?**”):

- Ciclosporina;
- 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 o tratamento de arritmias cardíacas);
- Verapamil ou diltiazem (medicamentos utilizados no tratamento de hipertensão arterial, angina, ou outras doenças cardíacas);
- Altas doses (≥ 1 g/dia) de niacina ou ácido nicotínico.

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

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

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Não há contra-indicações relativa a faixas etárias, exceto para crianças (Veja Uso pediátrico).

Informe ao médico ou cirurgião-dentista sobre o aparecimento de reações indesejáveis.

Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico

ZOCOR[®] 10 mg: comprimidos revestidos ovais, de cor pêssego com a gravação “MSD 735” em um dos lados e no outro lado podendo, na outra face, estar gravado “ZOCOR”, ou ficar sem gravação.

ZOCOR[®] 20 mg: comprimidos revestidos arredondados, de cor marrom, com ambas as faces planas.

ZOCOR[®] 40 mg: comprimidos revestidos de cor vermelho escuro, convexos e revestidos.

ZOCOR[®] 80 mg: comprimidos revestidos de cor vermelho escuro em forma de cápsula, convexos e revestidos.

Características Organolépticas

Veja aspecto físico.

Dosagem

A dose inicial de ZOCOR[®], geralmente é de 20 ou 40 mg por dia, administrada 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 ZOCOR[®] até que o seu médico lhe diga para parar. Se você parar de tomar ZOCOR[®], seus níveis de colesterol podem aumentar novamente.

Como Usar

A maioria das pessoas toma ZOCOR[®] com água.

O que fazer se eu esquecer de tomar uma dose?

Tente tomar ZOCOR[®] 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 do seu médico.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Quais efeitos adversos ZOCOR[®] pode causar?

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. ZOCOR[®] 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 muscular, 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 muscular.

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 ZOCOR[®].

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 deste medicamento de uma só vez?

Procure seu médico imediatamente.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha ZOCOR[®] comprimidos revestidos, em temperatura inferior a 30°C e evite temperaturas superiores a 50°C.

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Informações ao Profissional de Saúde

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ZOCOR[®] é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

Após a ingestão, ZOCOR[®], que é uma lactona inativa, é hidrolisado ao β -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 ZOCOR[®] é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas for insuficiente. Observam-se respostas acentuadas em duas semanas e respostas terapêuticas máximas ocorrem em 4 a 6 semanas. A resposta mantém-se com a continuidade da terapia. Quando a terapia com ZOCOR[®] é interrompida, os níveis de colesterol e lípides voltam aos níveis anteriores ao tratamento.

A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude de essa conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com ZOCOR[®] 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com ZOCOR[®] 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, ZOCOR[®] 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, ZOCOR[®] 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, ZOCOR[®] 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 ZOCOR[®] 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, ZOCOR® 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%). ZOCOR® também diminuiu o risco de eventos coronarianos relevantes (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. ZOCOR® 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. ZOCOR® reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, ZOCOR® 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, ZOCOR® 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 ZOCOR® 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, ZOCOR® 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 ZOCOR® 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 ZOCOR® reduziu os níveis de LDL-C, inclusive das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) em 51% (placebo: 8%) e de VLDL-colesterol + IDL em 60% (placebo: 4%).

INDICAÇÕES

PACIENTES SOB ALTO RISCO DE DOENÇA CORONARIANA OU COM DOENÇA CORONARIANA (DAC)

Em pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra doença vascular cerebral, de doença vascular periférica ou com doença coronariana, ZOCOR® é indicado para:

- reduzir o risco de mortalidade total (por todas as causas) por meio da redução de mortes por doença coronariana;
- reduzir o risco dos eventos vasculares relevantes (um composto de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença coronariana, AVC ou procedimentos de revascularização);
- reduzir o risco dos eventos coronarianos relevantes (um composto de infarto do miocárdio não fatal ou mortes por doença coronariana);
- reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC);

- reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio (incluindo *bypass* ou angioplastia coronariana transluminal percutânea);
- reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização periférica e outros, não coronarianos;
- reduzir o risco de hospitalização por angina.

Em pacientes com diabetes, ZOCOR® 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, ZOCOR® retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

PACIENTES COM HIPERLIPIDEMIA

- ZOCOR® é indicado como adjuvante à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B (apo B) e triglicérides e para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica (tipo IIa de Fredrickson) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo IIb de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. ZOCOR®, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol.
- ZOCOR® é indicado para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).
- ZOCOR® é indicado para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).
- ZOCOR® também é indicado como adjuvante à dieta e outras medidas não dietéticas para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
- Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas;
- Gravidez e lactação (veja **ADVERTÊNCIAS, Gravidez e Amamentação**) .

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Armazenar em temperatura abaixo de 30°C. Evitar temperaturas acima de 50°C.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

PACIENTES SOB ALTO RISCO DE DOENÇA CORONARIANA OU COM DOENÇA CORONARIANA

A dose inicial usual de ZOCOR® é de 40 mg/dia, administrada em dose única, à noite, para os pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de AVC ou de outra doença vascular cerebral, doença vascular periférica ou doença coronariana. O tratamento pode ser iniciado simultaneamente à dieta e aos exercícios.

PACIENTES COM HIPERLIPIDEMIA (NÃO INCLUÍDOS NAS CATEGORIAS DE RISCO JÁ DESCRITAS)

O paciente deve iniciar dieta-padrão redutora de colesterol antes de receber ZOCOR® a qual deverá ser mantida durante o tratamento com ZOCOR®.

A dose inicial usual é de 20 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes que necessitem de redução mais acentuada do LDL-C (mais de 45%) podem iniciar o tratamento com a dose de 40 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem iniciar o tratamento com a dose de 10 mg de ZOCOR®. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos conforme especificado acima.

PACIENTES COM HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA

Com base nos resultados de um estudo clínico controlado, a posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 40 mg/dia, à noite, ou 80 mg/dia em 3 doses divididas de 20 mg: 2 doses de 20 mg durante o dia e uma dose noturna de 40 mg. Nesses pacientes, ZOCOR® deve ser adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aferese de LDL) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos não estiverem disponíveis.

TERAPIA CONCOMITANTE

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

POSOLOGIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL

Uma vez que a excreção renal de ZOCOR® 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 $<30\text{ ml/min}$), deve-se avaliar cuidadosamente o uso de doses maiores do que 10 mg/dia; se forem extremamente necessárias, deverão ser administradas com cautela (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

ADVERTÊNCIAS

Miopatia/Rabdomiólise

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

- **O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pelo uso concomitante de sinvastatina com:**
 - **inibidores potentes da 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 ($\geq 1\text{ g/dia}$) 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.

Conseqüentemente:

1. O uso de sinvastatina concomitantemente com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona deve ser evitado. Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina ou claritromicina for inevitável, o tratamento com a sinvastatina deverá ser interrompido. O uso concomitante com outros medicamentos cujos efeitos inibitórios no citocromo CYP3A4 são potentes em doses terapêuticas deve ser evitado a menos que os benefícios do tratamento combinado superem o risco aumentado.

2. A dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg ao dia em pacientes que estiverem recebendo concomitantemente ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/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 **RESULTADOS DE EFICÁCIA**), 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 **RESULTADOS DE EFICÁCIA**), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de ZOCOR[®] 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 ZOCOR[®] e de 0,09% ($n=9$), no grupo placebo.

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

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

Gravidez

Categoria de risco B

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

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 ZOCOR® não devem amamentar (veja CONTRA-INDICAÇÕES).**

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

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.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com o CYP3A4

A sinvastatina é metabolizada pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, mas não exerce atividade inibitória sobre ela; conseqüentemente, não é esperado que afete as concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4. Inibidores potentes da CYP3A4 (abaixo) aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina.

Veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

- Itraconazol
- Cetoconazol
- Eritromicina
- Claritromicina
- Inibidores da protease do HIV
- Nefazodona
- Ciclosporina

Interações com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente

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

Veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise.

- **Genfibrozila**
- **Outros fibratos (exceto fenofibrato):** não há evidência de que o risco de miopatia exceda a soma do risco individual de cada agente quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente.
- **Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/dia)**

Outras interações medicamentosas

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

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

Outras interações

O suco de *grapefruit* contém um ou mais componentes que inibem o CIP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por este sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 ml diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. Entretanto, quantidades muito grandes (acima de 1 litro diariamente) aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase durante a terapia com a sinvastatina e devem ser evitadas (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise**).

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

REAÇÕES ADVERSAS

ZOCOR[®] é geralmente bem tolerado; a maioria das experiências adversas foi de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos controlados por causa de reações adversas atribuíveis a ZOCOR[®].

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 cefaléia.

Miopatia foi raramente relatada.

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

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

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

ACHADOS DE TESTES LABORATORIAIS

Relatos de aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e de 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 **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.

ARMAZENAGEM

Armazenar em temperatura abaixo de 30°C. Evitar temperaturas acima de 50°C.

Dizeres Legais

Registro M.S.: 1.0029.0012

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

ZOCOR® 20 mg

Produzido e embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0003-04 - Indústria Brasileira

Para:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815, Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

ZOCOR® 10 mg, 40 mg e 80 mg

Produzido por:

Merck Sharp & Dohme
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU, United Kingdom

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme (I.A.) Corp.
Sucursal centroamericana
100 m sur de la embajada Americana
Pavas, San Jose - Costa Rica

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815, Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

MSD On Line 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

® Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

IPC 022003a

Venda sob prescrição médica.