

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

### **Zocor<sup>®</sup>** **(sinvastatina), MSD**

#### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

ZOCOR<sup>®</sup> (sinvastatina), MSD é apresentado na forma de comprimidos revestidos de 10 mg de sinvastatina em caixas com 30 comprimidos revestidos; de 20 mg de sinvastatina em caixas com 30 comprimidos revestidos; de 40 mg de sinvastatina em caixas com 10 comprimidos revestidos e de 80 mg de sinvastatina em caixas com 10 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

#### **Ingrediente Ativo**

Cada comprimido 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 e/ou óxido férrico vermelho.

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

---

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

##### **FARMACOLOGIA CLÍNICA**

ZOCOR<sup>®</sup> é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

Após a ingestão, ZOCOR<sup>®</sup>, uma lactona inativa, é hidrolisado ao  $\beta$ -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<sup>®</sup> 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 do tratamento. Quando o tratamento com ZOCOR<sup>®</sup> é interrompido, 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 o tratamento com ZOCOR<sup>®</sup> 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.

## Farmacocinética

### Absorção

Demonstrou-se que a biodisponibilidade do beta-hidroxiácido para a circulação sistêmica após uma dose oral de sinvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem. Os principais metabólitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o beta-hidroxiácido e quatro metabólitos ativos adicionais.

Em jejum, o perfil plasmático dos inibidores total e ativo não foi afetado quando a sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

### Distribuição

A sinvastatina e o beta-hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas (95%).

A farmacocinética de doses única e múltipla de sinvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após a administração múltipla. Em todos os estudos de farmacocinética acima, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a dose.

### Metabolismo

A sinvastatina é uma lactona inativa que é rapidamente hidrolisada *in vivo* para o beta-hidroxiácido correspondente, um potente inibidor da HMG-CoA redutase. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a velocidade de hidrólise no plasma humano é muito lenta.

A sinvastatina é bem absorvida em humanos e passa por ampla extração hepática de primeira passagem. A extração no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação, com excreção posterior dos equivalentes do fármaco na bile. Conseqüentemente, a disponibilidade do fármaco ativo na circulação sistêmica é baixa. Após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido, sua meia-vida média é de 1,9 hora.

### Eliminação

Após uma dose oral de sinvastatina radioativa em humanos, 13% da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes em 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes do fármaco absorvido excretados na bile, assim como o fármaco não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido, apenas 0,3% da dose IV, em média, foi excretada na urina como inibidores.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com ZOCOR<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (*bypass* da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com diabetes *mellitus*, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, ZOCOR<sup>®</sup> 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 (HPS - *Heart Protection Study*), os efeitos do tratamento com ZOCOR<sup>®</sup> durante um período de acompanhamento de 5 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> também diminuiu o risco de eventos coronarianos relevantes (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. ZOCOR<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, ZOCOR<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

### PACIENTES COM HIPERLIPIDEMIA

- ZOCOR<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol.
- ZOCOR<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).
- ZOCOR<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).
- ZOCOR<sup>®</sup> 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 DEPOIS DE ABERTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

### POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A variação posológica de ZOCOR<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> a qual deverá ser mantida durante o tratamento com ZOCOR<sup>®</sup>.

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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> é eficaz isoladamente ou em combinação com os seqüestrantes de ácidos biliares. Se ZOCOR<sup>®</sup> for utilizado concomitantemente com ciclosporina, danazol, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes de niacina ( $\geq 1\text{g/dia}$ ), a dose de ZOCOR<sup>®</sup> não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se ZOCOR<sup>®</sup> for utilizado concomitantemente com amiodarona ou verapamil, a dose de ZOCOR<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 mioglobinúria

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 CIP3A4**: itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, 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 ( $\geq 1$  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.

**Ciclosporina ou danazol particularmente com doses mais altas de sinvastatina** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Interações com Outros Medicamentos**).

**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**).

**Ácido Fusídico**: pacientes que recebem ácido fusídico e são tratados concomitantemente com sinvastatina podem ter risco aumentado de miopatia (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas; FARMACOLOGIA CLÍNICA**).

- **A exemplo de outros inibidores HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose.** Em estudo clínico que envolveu 41.050 pacientes, tratados com ZOCOR<sup>®</sup> – sendo que aproximadamente 60% deles (24.747) foram tratados nos últimos 4 anos –, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,02%, 0,08% e 0,53% entre os pacientes que recebiam as doses de 20, 40 e 80 mg/dia, respectivamente. Nestes estudos, os pacientes foram cuidadosamente monitorados e algumas interações medicamentosas foram excluídas.

**Conseqüentemente:**

**1. O uso de sinvastatina concomitantemente com inibidores potentes da CIP3A4 (exemplos: itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona) deve ser evitado.** Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina 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 recebem concomitantemente ciclosporina, danazol, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes ( $\geq 1$ g/dia) de niacina. O uso combinado de sinvastatina com genfibrozila deve ser evitado a menos que os benefícios possam superar o risco aumentado**

**resultante da combinação desse medicamento.** Os benefícios do uso da sinvastatina em pacientes recebendo outros fibratos (exceto fenofibrato), niacina, ciclosporina ou danazol deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos riscos dessas combinações. 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 recebem 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. Pacientes que recebem ácido fusídico e sinvastatina devem ser monitorados com atenção. A suspensão temporária do tratamento com sinvastatina pode ser considerada.**

**5. 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.

**6. Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com a sinvastatina apresentavam antecedentes clínicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente como consequência de diabetes *mellitus* 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 do tratamento 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 do tratamento 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> e de 0,09% (n=9) no grupo placebo.

Recomenda-se solicitar testes de função hepática antes de iniciar o tratamento 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 do tratamento, 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 tratamento medicamentoso. Dados atuais de estudos clínicos a longo prazo não indicam efeito adverso da sinvastatina no cristalino humano.

## Gravidez

### Categoria de Risco: C

**ZOCOR<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com ZOCOR<sup>®</sup> 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 à hipercolesterolemia primária. Por essas razões, ZOCOR<sup>®</sup> não deve ser usado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com ZOCOR<sup>®</sup> 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 CIP3A4**

A sinvastatina é metabolizada pela isoenzima do citocromo 3A4, 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 da sinvastatina.

### **Veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.**

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

### **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) ( $\geq 1$  g/dia)**

### **Outras Interações Medicamentosas**

**Ciclosporina ou Danazol:** o risco de miopatia/rabdomiólise aumenta com a administração concomitante de ciclosporina ou danazol, particularmente com doses mais altas de sinvastatina (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise**).

**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**).

**Ácido Fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico e sinvastatina concomitantemente podem ter risco aumentado de miopatia (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise; FARMACOLOGIA CLÍNICA**).

### 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 o tratamento 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. O tratamento com a sinvastatina não foi associado a sangramento ou alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

### REAÇÕES ADVERSAS

ZOCOR<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

Em estudos clínicos controlados realizados antes da comercialização, os efeitos adversos que ocorreram com 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<sup>®</sup> (n= 10.269) ou placebo (n= 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes que receberam ZOCOR<sup>®</sup> e aqueles que receberam placebo, durante 5 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<sup>®</sup> em comparação a 5,1% dos pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% nos pacientes que receberam ZOCOR<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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  $\gamma$ -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. Não há tratamento específico para a superdose; nesses casos, devem ser adotadas medidas sintomáticas e de suporte.

### **ARMAZENAGEM**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Não tome este medicamento após expiração do prazo de validade impresso na embalagem.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**DIZERES LEGAIS**

---

Registro MS - 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

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 Farmacêutica Ltda.**

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

CNPJ: 45.987.013/0003-04 - Indústria Brasileira

Importado por:

**Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.**

Rua 13 de Maio, 815,- Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira

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

Número do lote, data de fabricação e data de validade: veja cartucho.

WPPI 082006

MSD On Line 0800-0122232

E-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**