

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. 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 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 3 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 apresentam testes de função hepática alterados antes da terapia com a sinvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.

Gravidez e amamentação: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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, SIN-VASTAMED não é recomendado para uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: vide Advertências

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: SIN-VASTAMED geralmente é 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 SIN-VASTAMED. Em estudos clínicos controlados realizados, os efeitos adversos 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. Também foram relatados os seguintes efeitos adversos: náuseas, diarreia, erupção cutânea, dispêpsia, prurido, alopecia, tontura, câibras musculares, mialgia, pancreatite, parestesia, neuropatia periférica, vômitos e anemia. Raramente ocorrem 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 e testes laboratoriais: relatos de aumentos acentuados e persistentes de transaminases séricas foram raros. Foi relatado aumento de fosfatase alcalina e g-glutamil transpeptidase. As anormalidades dos testes de função hepática foram, em geral, leves e transitórias. Foram relatados aumentos nos níveis de creatinina quinase sérica (CK) derivada do músculo esquelético (veja Advertências).

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

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide embalagens

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.4381.0069

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra - CRF-MG Nº 10.883

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 - CEP: 01550-000

São Paulo/SP - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Fabricado por: CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG

CEP 37550-000 - CNPJ: 02.814.497/0002-98 - Indústria Brasileira



21457BU1010

SIN-VASTAMED

sinvastatina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido de 5mg - Embalagens com 30 e 750 cps.

Comprimido revestido de 10 e 20 mg - Embalagens com 10, 30, 500 e 750 cps.

USO ORAL - ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 5 mg contém:

sinvastatina 5 mg

Excipientes * qsp 1 comprimido

* celulose microcristalina, lactose, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, álcool isopropílico, Eudragit, trietil citrato, talco farmacêutico, dióxido de titânio, macrogol e água deionizada.

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

sinvastatina 10 mg

Excipientes * qsp 1 comprimido

* ácido cítrico, ácido ascórbico, docusato de sódio, celulose microcristalina, lactose, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, álcool isopropílico, Eudragit, trietil citrato, talco farmacêutico, dióxido de titânio, macrogol, corante vermelho e água deionizada.

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

sinvastatina 20 mg

Excipientes * qsp 1 comprimido

* celulose microcristalina, lactose, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, álcool isopropílico, Eudragit, trietil citrato, talco farmacêutico, dióxido de titânio, macrogol, corante amarelo tartrazina e água deionizada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do produto: SIN-VASTAMED é um medicamento altamente eficaz na redução do colesterol, quando apenas a dieta não for suficiente.

Cuidados de conservação: Mantenha a embalagem fechada. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: O prazo de validade encontra-se impresso nas embalagens do produto. Ao adquirir um medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem do produto. NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. SIN-VASTAMED não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Cuidados na administração: Siga as orientações do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: SIN-VASTAMED é bem tolerado. Raramente podem ocorrer: flatulência, diarreia, constipação e náuseas durante o uso. Se ocorrerem sensações ou sintomas desagradáveis, especialmente dor muscular acompanhada ou não de febre ou mal-estar, o médico deve ser avisado prontamente. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe seu médico os medicamentos que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações e Precauções: O uso do medicamento está contra-indicado nos casos de hipersensibilidade à sinvastatina, em pacientes com hepatopatias ativas ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas e durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de SIN-VASTAMED, suspenda o tratamento e avise prontamente o médico.

SIN-VASTAMED 20 mg contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico. **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características farmacológicas: SIN-VASTAMED é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*. Após a ingestão, SIN-VASTAMED, que é uma lactona inativa, é hidrolisado ao b-hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo



GRUPO CIMED

precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que SINVASTAMED 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 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 SINVASTAMED é interrompida, os níveis de colesterol e lipídeos voltam aos níveis anteriores ao tratamento. A forma inativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude dessa conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com SINVASTAMED 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 a 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; distes, 95% estão ligados às proteínas plasmáticas.

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, SINVASTAMED 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 e outros, não coronarianos; reduzir o risco de hospitalização por angina. Em pacientes com diabetes, SINVASTAMED 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 hipercolesterolemicos com doença coronariana, SINVASTAMED retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Pacientes com hiperlipidemia: SINVASTAMED 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. SINVASTAMED, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol. SINVASTAMED é indicado para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson). SINVASTAMED é indicado para o tratamento de pacientes com disbetilipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson). SINVASTAMED 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 (Vide Advertências, Gravidez e Amamentação).

POSOLOGIA: SINVASTAMED 20 mg contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

A variação posológica de SINVASTAMED é de 5 - 80 mg/dia, administrado 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 SINVASTAMED 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, históricos 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 SINVASTAMED a qual deverá ser mantida durante o tratamento com SINVASTAMED. 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 SINVASTAMED.

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 20mg; 2 doses de 20 mg durante o dia e uma dose noturna de 40 mg. Nesses pacientes, SINVASTAMED deve ser adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, afereze de LDL) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos não estiverem disponíveis.

Terapia concomitante: SINVASTAMED é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares. Se SINVASTAMED for utilizado concomitantemente com ciclosporina, genfibrozila, outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes de niacina, a dose de SINVASTAMED não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se SINVASTAMED for utilizado concomitantemente com amiodarona ou verapamil, a dose de SINVASTAMED 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 SINVASTAMED não é significativa, não devem ser necessárias modificações posológicas para pacientes com insuficiência renal moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave (deuração plasmática de creatinina < 30 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 CYP3A4, ciclosporina, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com doses mais altas de sinvastatina. Caso o tratamento com estes medicamentos for inevitável, o tratamento com sinvastatina deverá ser interrompido. O uso concomitante outros medicamentos cujos efeitos inibitórios no citocromo CYP 3A4 são potentes em doses terapêuticas deve ser evitado a menos que os benefícios do tratamento combinado superem o risco aumentado.

- outros medicamentos: genfibrozila e outros fibratos (exceto fenofibrato) ou doses hipolipemiantes de niacina particularmente com doses mais altas de sinvastatina. 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. 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 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 monitoração cuidadosa, foram usadas combinações de fibratos ou niacina com baixas doses de sinvastatina sem relatos de miopatia.

- amiodarona ou verapamil com doses mais altas de sinvastatina. Em um estudo clínico em andamento, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que estavam recebendo amiodarona e 80 mg de sinvastatina. 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.

- diltiazem: pacientes em tratamento concomitante com diltiazem e sinvastatina 80 mg apresentam 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. 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. 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