



LIPTRAT[®]
(sinvastatina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Comprimido revestido

10 mg

LIPTRAT®

sinvastatina

Comprimido revestido



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido 10 mg: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

sinvastatina 10 mg

Excipientes: lactose, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, ácido cítrico, butil-hidroxianisol, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, ácido ascórbico, óxido de ferro vermelho, dióxido de silício, butil-hidroxitolueno, laurilsulfato de sódio e etilcelulose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. 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, LIPTRAT 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 maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença coronariana, AVC ou procedimentos de revascularização);
- reduzir o risco dos eventos coronarianos maiores (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, LIPTRAT 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, LIPTRAT retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Pacientes com hiperlipidemia

- LIPTRAT 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. LIPTRAT, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol;
- LIPTRAT é indicado para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson);
- LIPTRAT é indicado para o tratamento de pacientes com disbetilipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson);
- LIPTRAT 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 (HoFH) familiar homozigótica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total no período basal entre 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte; em 42% o risco de morte por DAC; e em 37% o risco de infarto do miocárdio não fatal comprovado no hospital. Além disso, a sinvastatina reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (*bypass* da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com *diabetes mellitus*, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, a sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares cerebrais fatais e não fatais (AVC e ataques isquêmicos transitórios) em 28%.

No Estudo de Proteção do Coração (HPS – *Heart Protection Study*), os efeitos do tratamento com sinvastatina 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, a sinvastatina 40 mg/dia comparado ao placebo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, em consequência da redução de mortes por doença coronariana (18%). A sinvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos maiores (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. A sinvastatina reduziu a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana (incluindo *bypass* ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) e procedimentos de revascularização periférica e outros procedimentos de revascularização não coronarianos, em 30% e 16%, respectivamente. A sinvastatina reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, a sinvastatina reduziu o risco de hospitalização por angina em 17%. Os riscos de eventos coronarianos e vasculares maiores (um desfecho composto que incluiu os eventos coronarianos relevantes, AVC ou procedimentos de revascularização) foram reduzidos em cerca de 25% em pacientes com ou sem doença coronariana,

incluindo pacientes com diabetes e pacientes com doença periférica ou vascular cerebral. Além disso, no subgrupo de pacientes com diabetes, a sinvastatina reduziu o risco do desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputação de membros inferiores ou úlceras nas pernas em 21%. As reduções de risco produzidas pela sinvastatina nos eventos maiores, vasculares e coronarianos, foram evidentes e consistentes independentemente da idade e do sexo do paciente, dos níveis de LDL-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 estatina (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, a sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, ao passo que as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos em pacientes que receberam tratamento-padrão.

As análises de subgrupo de dois estudos que incluíram 147 pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) demonstraram que 20 a 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de triglicérides em 21% a 39% (placebo: 11% a 13%), de LDL-colesterol em 23% a 35% (placebo: + 1% a + 3%) e do colesterol não HDL, em 26% a 43% (placebo: + 1% a + 3%) e aumentou o HDL-C em 9% a 14% (placebo: 3%).

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

LIPTRAT é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

Após a ingestão, a sinvastatina, uma lactona inativa, é hidrolisada ao β -hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que a sinvastatina é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas 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 LIPTRAT é interrompido, os níveis de colesterol e lipídeos 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 LIPTRAT 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 β -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 β -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 endovenosa 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 endovenosa do metabólito β -hidroxiácido, apenas 0,3% da dose IV, em média, foi excretada na urina como inibidores.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.
- Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas.
- Gravidez e lactação (ver “Gravidez e lactação” no item “5. Advertências e precauções”).
- Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções” e ver item “6. Interações medicamentosas”).
- Administração concomitante de genfibrozila, ciclosporina ou danazol (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções” e ver item “6. Interações medicamentosas”).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou amamentando.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 e creatinina quinase (CK) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Algumas vezes, a miopatia apresenta-se como rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobulinúria e, raramente, pode ser fatal. O

risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma. Os fatores predisponentes para miopatia incluem idade avançada (≥ 65 anos), sexo feminino, hipotireoidismo não controlado e insuficiência renal.

A exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose. Em um banco de dados de estudos clínicos no qual 41.413 pacientes foram tratados com sinvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) dos quais foram admitidos nos estudos com um acompanhamento mediano de pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,03%, 0,08% e 0,61% com 20, 40 e 80 mg/dia, respectivamente. Nesses estudos, os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns medicamentos com interação foram excluídos.

Em um estudo clínico no qual os pacientes com histórico de infarto do miocárdio foram tratados com sinvastatina 80 mg/dia (acompanhamento médio de 6,7 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 1,0% em comparação com 0,02% para os pacientes tratados com 20 mg/dia. Aproximadamente metade destes casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante cada ano subsequente de tratamento foi de aproximadamente 0,1%.

O risco de miopatia é maior em pacientes que estão sendo tratados com sinvastatina 80 mg quando comparado com outras terapias à base de estatina com eficácia semelhante na redução de colesterol LDL. Portanto, a dose de 80 mg de LIPTRAT deve ser utilizada somente em pacientes com alto risco de complicações cardiovasculares que não conseguiram atingir suas metas de tratamento com doses menores e nos casos em que se espera que os benefícios superem os riscos potenciais. Em pacientes que tomam sinvastatina 80 mg para os quais um agente de interação é necessário, deve-se utilizar uma dose menor de sinvastatina ou um regime alternativo à base de estatina com menor potencial para interações medicamentosas (ver itens “4. Contraindicações” e “8. Posologia e modo de usar”).

Todos os pacientes que iniciam tratamento com sinvastatina, ou cuja dose de sinvastatina está sendo aumentada, devem ser alertados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. A terapia com sinvastatina deve ser descontinuada imediatamente se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia. A presença destes sintomas, bem como nível de CK >10 vezes o limite normal superior, indica miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes descontinuaram imediatamente o tratamento, os sintomas musculares e os aumentos de CK desapareceram (ver item “9. Reações adversas”). Pode-se considerar determinações periódicas de CK para pacientes que iniciam terapia com sinvastatina ou cuja dose esteja sendo aumentada. Recomenda-se determinações periódicas de CK para pacientes com a dose sendo aumentada para 80 mg. Não há nenhuma garantia de que esse monitoramento irá prevenir a miopatia.

Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina tinham históricos médicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente em consequência de *diabetes mellitus* prolongado. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. A terapia com sinvastatina deve ser temporariamente interrompida alguns dias antes de cirurgia eletiva de grande porte e quando qualquer condição cirúrgica ou médica importante sobrevenha.

Em um estudo clínico no qual pacientes com alto risco de doença cardiovascular foram tratados com sinvastatina 40 mg/dia (acompanhamento médio de 3,9 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,05% em pacientes não chineses ($n = 7.367$) em comparação com 0,24% em pacientes chineses ($n = 5.468$). Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a chinesa, deve-se ter cautela ao prescrever sinvastatina para pacientes asiáticos e a menor dose necessária deve ser prescrita.

Interações medicamentosas

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

Medicamentos contraindicados

- **Inibidores potentes da CYP3A4:** uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentar um potente efeito inibitório sobre CYP3A4 em doses terapêuticas (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona ou medicamentos contendo cobicistate) é contraindicada. Se o tratamento de curto prazo com inibidor potente de CYP3A4 estiver indisponível, a terapia com sinvastatina deve ser interrompida durante o tratamento (ver “Farmacocinética” no item “3. Características farmacológicas” e itens “4. Contraindicações” e “6. Interações medicamentosas”).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** o uso concomitante desses medicamentos com sinvastatina é contraindicado (ver “Farmacocinética” no item “3. Características farmacológicas” e itens “4. Contraindicações” e “6. Interações medicamentosas”).

Outros medicamentos

- **ácido fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico concomitantemente com LIPTRAT podem apresentar risco aumentado de miopatia/rabdomiólise (ver “Outras interações medicamentosas” no item “6. Interações medicamentosas” e “Farmacocinética” no item “3. Características farmacológicas”). A coadministração com ácido fusídico não é recomendada. Em pacientes em que o uso de ácido fusídico sistêmico é considerado essencial, a sinvastatina deve ser descontinuada durante todo o tratamento com ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso sistêmico prolongado do ácido fusídico é necessário, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade da coadministração de LIPTRAT e ácido fusídico deve ser considerada caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

- **Outros fibratos:** a dose de sinvastatina não deve ser maior que 10 mg/dia em pacientes tratados concomitante com outros fibratos além da genfibrozila (ver item “4. Contraindicações”) ou fenofibrato. Quando sinvastatina e fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia exceda a soma dos riscos individuais de cada agente. Deve-se ter cautela ao prescrever fenofibrato com sinvastatina, uma vez que qualquer um dos agentes pode causar miopatia quando administrados isoladamente. A adição de fibratos à sinvastatina normalmente proporciona pouca redução adicional de LDL-C, porém podem ser obtidas reduções adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C. As combinações de fibratos com sinvastatina têm sido utilizadas sem ocorrência de miopatia em estudos clínicos de pequeno porte, de curta duração e com monitoramento rigoroso (ver item “6. Interações medicamentosas”).

- **amiodarona:** em um estudo clínico, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que receberam 80 mg de sinvastatina e amiodarona. **A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com amiodarona** (ver “Outras interações medicamentosas” no item “6. Interações medicamentosas” e item “8. Posologia e modo de usar”).

- Bloqueadores do canal de cálcio

- **verapamil ou diltiazem:** em um estudo clínico, os pacientes em tratamento concomitante com sinvastatina 80 mg e diltiazem apresentaram aumento no risco de miopatia. **A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com verapamil ou diltiazem** (ver “Outras interações medicamentosas” no item “6. Interações medicamentosas” e item “8. Posologia e modo de usar”).

- **anlodipino:** em um estudo clínico, os pacientes em tratamento concomitante com sinvastatina 80 mg e anlodipino apresentaram um risco discretamente aumentado de miopatia. **A dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg diários em pacientes recebendo concomitantemente anlodipino** (ver “Outras interações medicamentosas” no item “6. Interações medicamentosas” e item “8. Posologia e modo de usar”).

- **Inibidores moderados do CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos identificados em bula como medicamentos com efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter maior risco de miopatia. Quando for coadministrado LIPTRAT com um inibidor moderado de CYP3A4, um ajuste da dose de LIPTRAT pode ser necessário (ver “Outras interações medicamentosas” no item “6. Interações medicamentosas”).

- **ácido nicotínico (niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Em um estudo clínico (acompanhamento médio de 3,9 anos) envolvendo pacientes com alto risco de doença cardiovascular e com níveis de LDL-C bem controlados com sinvastatina 40 mg/dia com ou sem ezetimiba 10 mg, não houve benefício adicional em resultados cardiovasculares com a adição de doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Por esta razão, o benefício da utilização concomitante de sinvastatina com ácido nicotínico deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos potenciais riscos da combinação. Adicionalmente, neste estudo, a incidência de miopatia foi aproximadamente 0,24% em pacientes chineses tratados com sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg em comparação com 1,24% em pacientes chineses tratados com sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg coadministradas com ácido nicotínico/laropipranto 2 g/40 mg de liberação prolongada. **Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a chinesa, devido a incidência de miopatia ser maior em pacientes chineses em comparação com pacientes não chineses, a coadministração de sinvastatina com doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico não é recomendada para pacientes asiáticos (ver “Outras interações medicamentosas” no item “6. Interações medicamentosas”).**

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) (ver item “2. 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 médio) 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 (ver item “2. Resultados de eficácia”), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de sinvastatina ou placebo, a incidência de transaminases elevadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmada em exames repetidos) foi de 0,21% ($n = 21$) para os pacientes que receberam sinvastatina e de 0,09% ($n = 9$) no grupo placebo.

Recomenda-se solicitar testes de função hepática antes de iniciar 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. Note que a ALT pode emanar do músculo, portanto, a elevação da ALT com CK pode indicar miopatia (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).

Existem raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo sinvastatina. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com LIPTRAT, deve-se interromper imediatamente o tratamento. Se uma etiologia alternativa não for encontrada, não reinicie o tratamento com LIPTRAT.

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 e lactação

Categoria de Risco C. **LIPTRAT é contraindicado durante a gravidez. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.** A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados em mulheres grávidas. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente de mulheres expostas a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado no primeiro trimestre de gravidez, a incidência de anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 2,5 vezes ou maior do que a incidência conhecida.

Embora não haja evidência de que a incidência de anomalias congênitas nos descendentes de pacientes expostos a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com LIPTRAT 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, LIPTRAT não deve ser usado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com LIPTRAT deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (ver item “4. Contraindicações”).

Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno e podem causar reações adversas graves, **mulheres que estejam recebendo LIPTRAT não devem amamentar** (ver item “4. Contraindicações”).

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

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 global de achados adversos clínicos ou laboratoriais.

No entanto, em um estudo clínico de pacientes tratados com sinvastatina 80 mg/dia, pacientes ≥ 65 anos de idade tiveram um risco aumentado de miopatia em comparação com pacientes < 65 anos de idade.

Crianças

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas. Até o momento, LIPTRAT não é recomendado para uso pediátrico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos contraindicados

O uso concomitante dos seguintes medicamentos é contraindicado:

- **Inibidores potentes de CYP3A4:** a sinvastatina é metabolizada pela isoenzima do citocromo 3A4, mas não apresenta atividade inibitória do CYP3A4, portanto não se espera que afete as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pela CYP3A4. Os inibidores potentes da CYP3A4 aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina. O uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentarem um potente efeito inibitório sobre a CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) é contraindicado (ver “Farmacocinética” no item “3. Características farmacológicas”, item “4. Contraindicações” e “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).
- **genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** (ver “Farmacocinética” no item “3. Características farmacológicas”, item “4. Contraindicações” e “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).

Outras interações medicamentosas

- **Outros fibratos:** o risco de miopatia é aumentado pela genfibrozila (ver item “4. Contraindicações”) e outros fibratos (com exceção do fenofibrato); estes medicamentos hipolipemiantes podem causar miopatia quando administrados isoladamente. Quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia supere a soma dos riscos individuais de cada agente (ver item “4. Contraindicações” e “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).
- **ácido fusídico:** o risco de miopatia/rabdomiólise pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico (ver “Farmacocinética” no item “3. Características farmacológicas” e “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).
- **amiodarona:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona com sinvastatina (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções” e item “8. Posologia e modo de usar”).
- **Bloqueadores do canal de cálcio:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de verapamil, diltiazem ou anlodipino (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções” e item “8. Posologia e modo de usar”).
- **Inibidores moderados da CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos conhecidos por apresentarem efeito inibitório moderado sobre a CYP3A4 concomitantemente com a sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter um maior risco de miopatia (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).
- **Inibidores da proteína transportadora OATP1B1:** a sinvastatina ácida é um substrato da proteína transportadora OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos inibidores da proteína transportadora OATP1B1 pode levar ao aumento da concentração plasmática de sinvastatina ácida e ao aumento do risco de miopatia (ver item “4. Contraindicações” e “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).
- **ácido nicotínico (niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).
- **colchicina:** houve relatos de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colchicina e sinvastatina em pacientes com insuficiência renal. Aconselha-se o monitoramento de pacientes que tomam esta combinação.

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, uma vez que quantidades muito grandes aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase o suco de *grapefruit* deve ser evitado (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).

- **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 (Razão Internacional Normalizada), 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: comprimido revestido rosa claro, contendo núcleo branco a quase branco, circular, biconvexo, vincado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A variação posológica de LIPTRAT 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.

A dose de 80 mg é recomendada apenas em pacientes com alto risco de complicações cardiovasculares que não tenham atingido as metas de tratamento com doses menores e nos casos em que se espera que os benefícios superem os riscos potenciais (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).

Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana

A dose inicial usual de LIPTRAT 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 LIPTRAT, a qual deverá ser mantida durante o tratamento com LIPTRAT.

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 LIPTRAT. 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. A dose de 80 mg é recomendada apenas quando se espera que os benefícios superem os riscos potenciais (ver item “4. Contraindicações” e “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”). Para esses pacientes, LIPTRAT deve ser adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese de LDL) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos não estiverem disponíveis (ver item “4. Contraindicações”; “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções” e item “6. Interações medicamentosas”).

Terapia concomitante

LIPTRAT é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares.

Se LIPTRAT for utilizado concomitantemente com fibratos diferente de genfibrozila (ver item “4. Contraindicações”) ou fenofibrato, a dose de LIPTRAT não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se LIPTRAT for utilizado concomitantemente com amiodarona, verapamil ou diltiazem a dose de LIPTRAT não deve ser maior do que 20 mg/dia. Em pacientes tomando anlodipino concomitantemente com LIPTRAT, a dose de LIPTRAT não deve exceder 40 mg/dia (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções” e item “6. Interações medicamentosas”).

Posologia na insuficiência renal

Uma vez que a excreção renal de LIPTRAT 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 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 (ver item “3. Características farmacológicas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

LIPTRAT 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 à sinvastatina.

As frequências dos seguintes eventos adversos, que foram relatados durante os estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização, são categorizadas com base em uma avaliação de suas taxas de incidência nos amplos estudos clínicos, prolongados, controlados com placebo incluindo os estudos HPS e 4S com 20.536 e 4.444 pacientes, respectivamente (ver item “2. Resultados de eficácia”). Para o HPS, foram registrados apenas os eventos adversos graves bem como mialgia, aumento de transaminases séricas e CK. Para o 4S, foram registrados todos os eventos adversos listados abaixo. Se as taxas de incidência para sinvastatina fossem menores ou similares às do placebo nestes estudos, e houvesse eventos de relato espontâneo razoavelmente com relação causal similar, esses eventos adversos seriam categorizados como “raros”. No estudo HPS (ver item “2. Resultados de eficácia”) envolvendo 20.536 pacientes tratados com 40 mg/dia de sinvastatina (n = 10.269) ou placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes tratados com sinvastatina e os pacientes que receberam placebo durante uma média de 5 anos de estudo. Neste mega estudo, apenas os eventos adversos graves e as descontinuações por qualquer evento adverso foram registrados. As frequências de descontinuação por eventos adversos foram comparáveis (4,8% em pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 5,1% em pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% em pacientes tratados com sinvastatina. Níveis elevados de transaminases (> 3X LSN confirmados por um novo teste) ocorreram em 0,21% (n = 21) dos pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 0,09% (n = 9) dos pacientes que receberam placebo.

No estudo 4S (ver item “2. Resultados de eficácia”) envolvendo 4.444 pacientes que receberam 20-40 mg/dia de sinvastatina (n = 2.221) ou placebo (n = 2.223), os perfis de segurança e tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos de tratamento durante a mediana de 5,4 anos do estudo.

As frequências de eventos adversos são classificadas de acordo com as seguintes categorias: Muito comum (> 1/10), Comum (≥ 1/100, < 1/10), Incomum (≥ 1/1000, < 1/100), Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Muito Raro (< 1/10.000), Desconhecido (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Investigações

Raro: aumentos de transaminases séricas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, γ -glutamil transpeptidase) (ver “Efeitos hepáticos” no item “5. Advertências e precauções”), níveis elevados de fosfatase alcalina; aumento dos níveis séricos de CK (ver item “5. Advertências e precauções”).

Desconhecido: aumento dos níveis de HbA1c e glicemia de jejum têm sido relatados com estatinas, incluindo sinvastatina.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Raro: anemia.

Distúrbios do sistema nervoso

Raro: cefaleia, parestesia, tontura, neuropatia periférica;
Muito raro: perda de memória.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Desconhecido: doença pulmonar intersticial.

Distúrbios gastrintestinais

Raro: constipação, dor abdominal, flatulência, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, pancreatite.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Raro: erupção cutânea, prurido, alopecia.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Raro: miopatia*, rabdomiólise (ver item “5. Advertências e precauções”), mialgia, câibras musculares.

* Em um estudo clínico, a miopatia ocorreu comumente em pacientes tratados com a sinvastatina 80 mg/dia em comparação com pacientes tratados com 20 mg/dia (1,0 % *versus* 0,02 %, respectivamente).

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

Desconhecido: disfunção erétil.

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Raro: astenia.

Distúrbios hepatobiliares

Raro: hepatite/icterícia;

Muito raro: insuficiência hepática fatal e não fatal.

Distúrbios psiquiátricos

Muito raro: insônia;

Desconhecido: depressão.

Uma síndrome aparente de hipersensibilidade tem sido relatada raramente com o uso da sinvastatina, a qual incluiu algumas das características a seguir: angioedema, síndrome semelhante a lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS) aumentada, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor, dispnéia e mal-estar.

Houve raros relatos pós-comercialização de disfunção cognitiva (por exemplo, perda de memória, esquecimento, amnésia, deterioração da memória, confusão) associados com o uso de estatinas. Estes problemas cognitivos têm sido relatados para todas as estatinas. Os relatos geralmente não são graves e são reversíveis com a descontinuação da estatina, com tempos variáveis para o início dos sintomas (de 1 dia a anos) e resolução dos sintomas (mediana de 3 semanas).

Houve relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (IMNM), uma miopatia autoimune, associada com o uso de estatina. IMNM é caracterizada por: fraqueza muscular proximal e creatina quinase sérica elevada, que persistem mesmo com a descontinuação do tratamento com estatina; biópsia muscular mostrando miopatia necrotizante sem inflamação significativa; melhoria com agentes imunossupressores (ver “Miopatia/rabdomiólise” no item “5. Advertências e precauções”).

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Foram relatados poucos casos de superdose; a dose máxima ingerida foi de 3,6 g. Todos os pacientes recuperaram-se sem sequelas. Não há tratamento específico para a superdose; nesses casos, devem ser adotadas medidas sintomáticas e de suporte.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0238

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2014	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	Versão inicial	VP VPS	comprimido revestido 10 mg