

Sinvascor® (sinvastatina)

Laboratórios Baldacci Ltda.

Comprimidos Revestidos

**10 mg
20 mg
40 mg
80 mg**

SINVASCOR®
(sinvastatina)

APRESENTAÇÕES

SINVASCOR® 10 mg é apresentado em embalagens com 30 comprimidos revestidos.

SINVASCOR® 20 mg é apresentado em embalagens com 30 comprimidos revestidos e sulcados.

SINVASCOR® 40 mg é apresentado em embalagens com 30 comprimidos revestidos e sulcados.

SINVASCOR® 80 mg é apresentado em embalagens com 30 comprimidos revestidos e sulcados.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido **SINVASCOR®** contém 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg de sinvastatina.

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose, celulose, amido, butil-hidroxianisol, ácido ascórbico, estearato de magnésio, ácido esteárico*, ácido cítrico anidro, dióxido de silício, dióxido de titânio, hipromelose. Corantes: óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo (Sinvascor 10 mg), corante azul brilhante laca (Sinvascor 20 mg), corante vermelho 40 laca (Sinvascor 40 mg), óxido de ferro amarelo (Sinvascor 80 mg).

*Utilizado apenas na concentração de 80 mg em substituição ao estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana (DACP)

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, **SINVASCOR®** 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;
- 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, **SINVASCOR®** 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, **SINVASCOR®** retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Pacientes com hiperlipidemia

- **SINVASCOR®** 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 II a de Fredrickson) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo II b de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. **SINVASCOR®**, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol;
- **SINVASCOR®** é indicado para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson);
- **SINVASCOR®** é indicado para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson);
- **SINVASCOR®** 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 simvastatina (4S), o efeito do tratamento com simvastatina 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, simvastatina 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, simvastatina 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, simvastatina 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 simvastatina 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, simvastatina 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%). Simvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos maiores (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. Simvastatina 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 simvastatina reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, simvastatina 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 simvastatina 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 simvastatina 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 simvastatina.

Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, que utilizou angiografia coronariana quantitativa e envolveu 404 pacientes, simvastatina 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 simvastatina 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 simvastatina 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

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

Após a ingestão, **SINVASCOR®**, uma lactona inativa, é hidrolisado ao β -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 precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que **SINVASCOR®** 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 **SINVASCOR®** é interrompido, os níveis de colesterol e lípides voltam aos níveis anteriores ao tratamento.

A forma ativa da simvastatina 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 **SINVASCOR®** 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 simvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem. Os principais metabólitos da simvastatina 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 simvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

Distribuição: a simvastatina e o beta-hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas (95%). A farmacocinética de doses única e múltipla de simvastatina 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 simvastatina 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 simvastatina 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. Consequentemente, 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 simvastatina 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 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 (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e Lactação**);
- 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) (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**);
- Administração concomitante de genfibrozila, ciclosporina ou danazol (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Miopatia/Rabdomiólise: a simvastatina a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza muscular 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 mioglobinúria 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, hipotiroidismo 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 simvastatina, 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 simvastatina 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, incluindo rabdomiólise, é maior em pacientes que estão sendo tratados com simvastatina 80 mg quando comparado com outras terapias à base de estatina com eficácia semelhante na redução de colesterol LDL e em comparação com doses menores de simvastatina. Portanto, a dose de 80 mg de SINVASCOR® deve ser utilizada somente em pacientes que estão tomando SINVASCOR® 80 mg cronicamente (por 12 meses ou mais) sem evidências de toxicidade muscular (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR). O uso de SINVASCOR® 80 mg não deve ser iniciado em pacientes novos, incluindo os pacientes que já tomam doses menores do medicamento. Se um paciente que está atualmente tolerando a dose de 80 mg de SINVASCOR® precisar iniciar um medicamento que é contraindicado ou um medicamento com potencial de interação medicamentosa e que limita a dose máxima permitida de simvastatina, este paciente deve ser mudado para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial para a interação medicamentosa. Os pacientes devem ser alertados sobre o risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise, e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicadas. Se os sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido imediatamente (veja POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO; CONTRAINDICAÇÕES).

Todos os pacientes que iniciam o tratamento com simvastatina, ou cuja dose de simvastatina 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 simvastatina 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 (veja REAÇÕES ADVERSAS). Pode-se considerar determinações periódicas de CK para pacientes que iniciam terapia com simvastatina 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 simvastatina tinham históricos médicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente em consequência de diabetes “mellitus” prolongado. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. A terapia com simvastatina 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 simvastatina 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 simvastatina para pacientes asiáticos e a menor dose necessária deve ser prescrita.

Interações Medicamentosas

- O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pelo uso concomitante de simvastatina 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, teloprevir, nefazodona ou medicamentos contendo cobicistate) é contraindicada. Se o tratamento de curto prazo com inibidor potente de CYP3A4 estiver indisponível, a terapia com simvastatina deve ser interrompida durante o tratamento (veja **CONTRAINDICAÇÕES; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** o uso concomitante desses medicamentos com simvastatina é contraindicado (veja **CONTRAINDICAÇÕES; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**).

Outros medicamentos:

- **Ácido fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico concomitantemente com **SINVASCOR®** podem apresentar risco aumentado de miopatia/rabdomílise (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**). A coadministração com ácido fusídico não é recomendada. Em pacientes em que o uso de ácido fusídico sistêmico é considerado essencial, a simvastatina 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 **SINVASCOR®** e ácido fusídico deve ser considerada caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

Outros fibratos: a dose de simvastatina não deve ser maior que 10 mg/dia em pacientes tratados concomitante com outros fibratos além da genfibrozila (veja **CONTRAINDICAÇÕES**) ou **fenofibrato**. Quando simvastatina 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 simvastatina, uma vez que qualquer um dos agentes pode causar miopatia quando administrados isoladamente. A adição de fibratos à simvastatina 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 simvastatina têm sido utilizadas sem ocorrência de miopatia em estudos clínicos de pequeno porte, de curta duração e com monitoramento rigoroso (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **Amiodarona:** em um estudo clínico, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que receberam simvastatina 80 mg e amiodarona. **A dose de simvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com amiodarona** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas; POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Bloqueadores do canal de cálcio:

- **Verapamil ou diltiazem:** em um estudo clínico, os pacientes em tratamento concomitante com simvastatina 80 mg e diltiazem apresentaram aumento no risco de miopatia. **A dose de simvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com verapamil ou diltiazem** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas; POSOLOGIA E MODO DE USAR**). - **Anlodipino:** em um estudo clínico, os pacientes em tratamento concomitante com simvastatina 80 mg e anlodipino apresentaram um risco discretamente aumentado de miopatia. **A dose de simvastatina não deve exceder 40 mg diários em pacientes recebendo concomitantemente anlodipino** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas; POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

- Lomitapida: a dose de simvastatina não deve exceder 40 mg diários em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) que recebam concomitantemente lomitapida (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- Inibidores moderados do CYP3A4: os pacientes que tomam outros medicamentos identificados em bula como medicamentos com efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com simvastatina, particularmente com doses mais altas de simvastatina, podem ter maior risco de miopatia. Quando for coadministrado **SINVASCOR®** com um inibidor moderado de CYP3A4, um ajuste da dose de **SINVASCOR®** pode ser necessário (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas**).

- Inibidores da proteína transportadora OATP1B1: a simvastatina 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 simvastatina ácida e ao aumento do risco de miopatia (veja **CONTRAINDICAÇÕES; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

- Ácido nicotínico (Niacina) (≥ 1 g/dia): casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a simvastatina 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 simvastatina 40 mg/dia com ou sem ezetimibe 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 simvastatina 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 simvastatina 40 mg ou ezetimibe/simvastatina 10/40 mg em comparação com 1,24% em pacientes chineses tratados com simvastatina 40 mg ou ezetimibe/simvastatina 10/40 mg coadministradas com ácido nicotínico/laropipranto 2g/40mg 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 simvastatina com doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico não é recomendada para pacientes asiáticos** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras 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 simvastatina. 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 simvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com simvastatina (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 simvastatina 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 simvastatina 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 simvastatina ($n = 2.221$) e para cinco do grupo placebo ($n = 2.223$). Dos 1.986 pacientes no 4S tratados com a simvastatina 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 simvastatina 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 simvastatina 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 simvastatina 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 (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

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

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 simvastatina.

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 simvastatina. 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 simvastatina no cristalino humano.

Gravidez e Lactação: categoria de Risco X. **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 simvastatina 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 simvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com simvastatina 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, **SINVASCOR®** não deve ser usado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com **SINVASCOR®** deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Não se sabe se a simvastatina 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 SINVASCOR® não devem amamentar** (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Idosos: a eficácia da simvastatina 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 simvastatina 80 mg/dia, pacientes ≥ 65 anos de idade tiveram um risco aumentado de miopia em comparação com pacientes < 65 anos de idade.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos contraindicados

O uso concomitante dos seguintes medicamentos é contraindicado:

- Inibidores potentes de CYP3A4: a simvastatina 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 miopia por reduzirem a eliminação da simvastatina. 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 (veja **CONTRAINDICAÇÕES; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopia/Rabdomiólise; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**).

- Genfibrozila, ciclosporina ou danazol: (veja **CONTRAINDICAÇÕES; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopia/Rabdomiólise; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**).

Outras interações medicamentosas

- Outros fibratos: o risco de miopia é aumentado pela genfibrozila (veja **CONTRAINDICAÇÕES**) e outros fibratos (com exceção do fenofibrato); estes medicamentos hipolipemiantes podem causar miopia quando administrados isoladamente. Quando a simvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopia supere a soma dos riscos

individuais de cada agente (veja **CONTRAINDICAÇÕES; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

- **Ácido fusídico:** o risco de miopatia/rabdomiólise pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**).

- **Amiodarona:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona com simvastatina (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

- **Blockadeiros do canal de cálcio:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de verapamil, diltiazem ou anlodipino (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

- **Lomitapida:** o risco de miopatia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com lomitapida (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

- **Inibidores moderados da CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos conhecidos por apresentarem efeito inibitório moderado sobre a CYP3A4 concomitantemente com a simvastatina, particularmente com doses mais altas de simvastatina, podem ter um maior risco de miopatia (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

- **Ácido nicotínico (Niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a simvastatina coadministrada com doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

- **Colchicina:** houve relatos de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colchicina e simvastatina em pacientes com insuficiência renal. Aconselha-se o monitoramento de pacientes que tomam esta combinação.

Outras interações

O suco de toranja (“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 (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

- **Derivados cumarínicos:** em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários normais e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a simvastatina, 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 simvastatina 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 simvastatina. O tratamento com a simvastatina não foi associado a sangramento ou alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Aparência:

O comprimido de **SINVASCOR®** 10 mg é rosa escuro, circular, biconvexo e liso.

O comprimido de **SINVASCOR®** 20 mg é azul, circular, biconvexo, sulcado e gravado "S20" em uma das faces.

O comprimido de **SINVASCOR®** 40 mg é rosa, circular, biconvexo, sulcado e gravado "S40" em uma das faces.

O comprimido de **SINVASCOR®** 80 mg é amarelo, circular, biconvexo, sulcado e gravado "S80" em uma das faces.

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 **SINVASCOR®** 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.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, particularmente durante o primeiro ano de tratamento, o uso da dose 80 mg de **SINVASCOR®** deve ser restrito a pacientes que estão tomando **SINVASCOR®** 80 mg de forma contínua (por 12 meses ou mais), sem evidências de toxicidade muscular (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise). O uso de **SINVASCOR®** 80 mg não deve ser iniciado em pacientes novos, incluindo os pacientes que já tomam doses menores do medicamento.

Pacientes que estão atualmente tolerando a dose 80 mg de **SINVASCOR®** e que precisam iniciar um medicamento que é contraindicado ou um medicamento com potencial de interação medicamentosa com a simvastatina e que limita a sua dose máxima permitida, devem ser mudados para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial de interação medicamentosa.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, associado com a dose de 80 mg de **SINVASCOR®** pacientes incapazes de alcançar as suas metas de colesterol LDL, utilizando a dose 40 mg de **SINVASCOR®** não devem ser titulados para a dose 80 mg, mas devem ser colocados em tratamento(s) alternativo(s) para redução de colesterol LDL, que proporcione redução mais intensiva do colesterol LDL.

Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana

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

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 **SINVASCOR®**. 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. Para esses pacientes, **SINVASCOR®** deve ser adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese de LDL) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos não estiverem disponíveis (veja **CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Se **SINVASCOR®** for utilizado concomitantemente com lomitapida, a dose diária de **SINVASCOR®** não deve exceder 40 mg (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise i INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Terapia concomitante

SINVASCOR® é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares. Se **SINVASCOR®** for utilizado concomitantemente com fibratos diferente de genfibrozila (veja **CONTRAINDICAÇÕES**) ou fenofibrato, a dose de **SINVASCOR®** não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se **SINVASCOR®** for utilizado concomitantemente com amiodarona, verapamil ou diltiazem a dose de **SINVASCOR®** não deve ser maior do que 20 mg/dia. Em pacientes tomando anlodipino concomitantemente com **SINVASCOR®**, a dose de **SINVASCOR®** não deve exceder 40 mg/dia (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Posologia na insuficiência renal

Uma vez que a excreção renal de **SINVASCOR®** 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 (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

SINVASCOR® 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 simvastatina.

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 (veja **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 simvastatina 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 (veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA**) envolvendo 20.536 pacientes tratados com 40 mg/dia de simvastatina (n = 10.269) ou placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes tratados com simvastatina 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 simvastatina em comparação com 5,1% em pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% em pacientes tratados com simvastatina. Níveis elevados de transaminases (> 3X LSN confirmados por um novo teste) ocorreram em 0,21% (n = 21) dos pacientes tratados com simvastatina em comparação com 0,09% (n = 9) dos pacientes que receberam placebo.

No estudo 4S (veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA**) envolvendo 4.444 pacientes que receberam 20-40 mg/dia de simvastatina (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, < 1/1000), 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) (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Efeitos hepáticos**), níveis elevados de fosfatase alcalina; aumento dos níveis séricos de CK (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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

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, dispesia, 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 (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), mialgia, cãibras musculares.

* Em um estudo clínico, a miopatia ocorreu comumente em pacientes tratados com a simvastatina 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 simvastatina, 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, dispneia 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 10 anos) e resolução dos sintomas (mediana de 3 semanas).

Houve relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNIM), 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 (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a 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.

DIZERES LEGAIS

M.S. Nº 1.0146.0061

Farm. Resp.: Dr. Roberto Andrade Milan
CRF-SP nº 8.956



LABORATÓRIOS BALDACCI LTDA
Rua Pedro de Toledo, 520 - VI. Clementino - São Paulo - SP
CNPJ: 61.150.447/0001-31
Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bulá foi aprovada pela Anvisa em 02/03/2015.

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
06/03/2014	0162186/14-6	10457 –SIMILAR– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0162186/14-6	10457 –SIMILAR– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	Adequação Bula Padrão, alteração de identidade visual da Empresa e de Dizeres Legais	VP/ VPS	10 MG COM REV X 30 20 MG COM REVX 30 40 MG COM REV X 10 40 MG COM REV X 30 80 MG COM REV X 10 80 MG COM REV X 30
09/12/2014	1101189/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/12/2014	1101189/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/12/2014	APRESENTAÇÕES; 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	10 MG COM REV X 30 20 MG COM REVX 30 40 MG COM REV X 30 80 MG COM REV X 30

09/12/2014	1101189/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/12/2014	1101189/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/12/2014	APRESENTAÇÕES; 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG COM REV X 30 20 MG COM REVX 30 40 MG COM REV X 30 80 MG COM REV X 30
02/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/03/2015	Alteração de Dizeres Legais	VP/ VPS	10 MG COM REV X 30 20 MG COM REVX 30 40 MG COM REV X 30 80 MG COM REV X 30