

# Clinfar<sup>®</sup>



## sinvastatina

### FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 5 mg e 20 mg - Embalagens contendo 30 comprimidos.  
Comprimidos de 10 mg - Embalagens com 10 e 30 comprimidos.

### USO ORAL - ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

sinvastatina ..... 5 mg

Excipientes: ácido ascórbico, ácido cítrico, amido (de milho), butilato de hidroxianisol, celulose microcristalina, dióxido de titânio, estearato de magnésio, FD&C azul n° 2, hipromelose, lactose monohidratada, óxido de ferro amarelo, macrogol, polissorbato 80, sílica anti-espumante.

sinvastatina ..... 10 mg

Excipientes: ácido ascórbico, ácido cítrico, amido (de milho), butilato de hidroxianisol, celulose microcristalina, dióxido de titânio, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, laca FD&C azul n° 2, hipromelose, lactose monohidratada, macrogol, polissorbato 80, sílica anti-espumante.

sinvastatina ..... 20 mg

Excipientes: ácido ascórbico, ácido cítrico, amido (de milho), butilato de hidroxianisol, celulose microcristalina, dióxido de titânio, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, laca FD&C azul n° 2, hipromelose, lactose monohidratada, macrogol, polissorbato 80.

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

##### Ação esperada do medicamento

Sinvastatina é um medicamento que se destina a reduzir o colesterol, naqueles casos em que apenas a dieta é insuficiente.

##### Cuidados de armazenamento

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

##### Prazo de validade

Vide embalagem externa. Não usar o medicamento se o prazo de validade estiver vencido.

##### Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

##### Cuidados de administração

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

##### Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

##### Reações adversas

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. CLINFAR<sup>®</sup> é geralmente bem tolerado.

Raramente podem ocorrer flatulência, diarreia, constipação e náuseas, durante o uso. Se ocorrerem sensações ou sintomas desagradáveis, especialmente dor ou dolorimento muscular, acompanhados ou não de febre ou mal-estar, o médico deve ser avisado prontamente.

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

##### Ingestão concomitante com outras substâncias

A abstenção de bebidas alcoólicas é absolutamente necessária durante o tratamento com sinvastatina.

##### Contra-indicações e Precauções

Sinvastatina é contra-indicada nos casos de hipersensibilidade a qualquer componente do produto: em pacientes com hepatopatias ativas e nos períodos de gravidez e amamentação.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

**- NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

**- ESTE MEDICAMENTO CAUSA MALFORMAÇÃO AO BEBÊ DURANTE A GRAVIDEZ.**

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

##### Características

A sinvastatina é um agente redutor de lípidos, derivado sinteticamente de um produto de fermentação de *Aspergillus terreus*. Após a ingestão oral, o produto é hidrolisado na forma de lactona inativa para o seu correspondente beta-hidroxiácido. Este é o principal metabólito e o inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa uma etapa precoce e limitante na biossíntese do colesterol. Como resultado, em estudos clínicos, a sinvastatina reduziu as concentrações do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) e à lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Adicionalmente, a sinvastatina aumentou moderadamente o HDL-colesterol e reduziu os triglicérides plasmáticos. A forma ativa de sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude dessa conversão ser uma etapa precoce na biossíntese do colesterol, não se espera que a

terapia com a sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também metabolizada rapidamente de volta para acetil-CoA, que participa em muitos processos de biossíntese no organismo. Em estudos com animais, após doses orais, a sinvastatina teve alta seletividade pelo fígado, onde atingiu concentrações substancialmente mais altas do que em outros tecidos não-alvo. A sinvastatina é largamente extraída na primeira passagem pelo fígado, que é seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga na bile. A exposição sistêmica em humanos, à forma ativa da sinvastatina, é inferior a 5% da dose oral. Destes, 95% estão ligados a proteínas plasmáticas. Na hipercolesterolemia primária, quando a dieta apenas foi insuficiente, a sinvastatina foi altamente eficaz na redução do colesterol total e do colesterol ligado à LDL, nas formas heterozigóticas familiares e não-familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista. Observou-se resposta importante em um intervalo de duas semanas e a resposta terapêutica máxima ocorreu em um período de 4 a 6 semanas. A resposta foi mantida com a continuidade da terapia. Os níveis de colesterol total voltam aos valores anteriores ao tratamento, quando a terapia é interrompida.

#### Indicações

- Redução dos níveis elevados de colesterol total e LDL - colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas isoladamente tenha sido inadequada.

- Redução dos níveis elevados de colesterol em hipercolesterolemia combinada à hipertrigliceridemia, quando a hipercolesterolemia for a anormalidade mais importante.

- Redução da progressão da aterosclerose coronariana, incluindo a redução do desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões, em pacientes com doenças coronarianas.

- Redução no risco de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio.

#### Contra-indicações

Hipersensibilidade a qualquer componente desta preparação.

Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.

Gravidez e lactação.

#### Precauções e Advertências

##### Efeitos musculares

A sinvastatina e outros inibidores da HMG-CoA redutase ocasionalmente causam miopatia, que se manifesta como dor muscular ou fraqueza associada a grandes elevações de creatinina quinase (CK) (>10 vezes o limite superior da normalidade). Rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária à mioglobinúria, foi raramente relatada.

##### Miopatia causada por interações medicamentosas

A incidência e a gravidade da miopatia aumentam com a administração concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase e drogas que podem causar miopatia quando administradas isoladamente, tais como genfibrozil e outros fibratos e com doses hipoglicemiantes (>1g/dia) de niacina (ácido nicotínico). Além disso, o risco de miopatia parece aumentar com níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma. A sinvastatina e outros inibidores da HMG-CoA redutase são metabolizados pela isoforma 3A4 do citocromo P450. Algumas drogas que possuem efeito inibitório significativo desta via metabólica em doses terapêuticas podem elevar substancialmente os níveis plasmáticos dos inibidores da HMG-CoA redutase e, desse modo, aumentar o risco da miopatia. Essas drogas incluem ciclosporina, o bloqueador do canal de cálcio da classe dos tetralol, mibefradil; itraconazol, cetoconazol e outros antifúngicos azólicos; os antibióticos macrolídeos eritromicina e claritromicina e o antidepressivo nefazodona.

##### Reduzindo o risco de miopatia:

###### 1 - Medidas gerais

Pacientes que iniciam a terapia com sinvastatina devem ser avisados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente dores musculares inexplicadas, dolorimento ou fraqueza. Níveis de CK 10 vezes acima do limite superior da normalidade em pacientes com sintomas musculares inexplicados indicam miopatia. A terapia com sinvastatina deve ser descontinuada se miopatia for diagnosticada ou suspeita. Na maioria dos casos, quando os pacientes interrompem imediatamente o tratamento, os sintomas musculares e os aumentos de CK desaparecem. Dentre os pacientes com rabdomiólise muitos apresentavam histórico médico complicado. Alguns apresentavam insuficiência renal preexistente, geralmente como consequência de diabetes de longa data. Em tais pacientes, aumentos de dose requerem cuidados. Igualmente, uma vez que não há consequências adversas conhecidas da interrupção da terapia por curtos períodos, o tratamento com sinvastatina deve ser interrompido alguns dias antes de cirurgia eletiva de grande porte e diante do aparecimento de qualquer condição aguda médica ou cirúrgica importante.

###### 2 - Medidas para redução do risco de miopatia causadas por interações medicamentosas

Diante da consideração de combinar sinvastatina com qualquer droga que possa interagir com ela, os médicos devem pesar os riscos e benefícios potenciais e devem monitorizar cuidadosamente seus pacientes para qualquer sintoma de dor muscular, dolorimento ou fraqueza muscular, particularmente durante os primeiros meses de terapia e durante qualquer período de titulação de aumento de dose de cada droga. Determinações periódicas de

CK devem ser consideradas em tais situações, mas não há garantia de que tal monitorização irá prevenir a miopatia. O uso combinado de sinvastatina com fibratos ou niacina deve ser evitado a menos que os benefícios ou alterações adicionais nos níveis lipídicos possam superar os riscos aumentados desta combinação de drogas. Combinações de fibratos ou niacina com doses baixas de sinvastatina, têm sido usadas, sem ocorrência de miopatia em estudos clínicos pequenos, de curta duração, adequadamente monitorizados. A adição destas drogas a inibidores da HMG-CoA tipicamente proporciona redução adicional muito discreta do LDL-colesterol; mas reduções adicionais de triglicérides e aumentos adicionais de HDL-colesterol podem ser obtidos. Se uma destas drogas tiver que ser usada com a sinvastatina, a experiência clínica sugere que o risco da miopatia é menor com a niacina do que com os fibratos. Em pacientes recebendo concomitantemente ciclosporina, fibrato ou niacina, a dose de sinvastatina geralmente não deve exceder 10 mg (ver Posologia), já que o risco de miopatia aumenta substancialmente com doses mais altas. A interrupção da terapia com sinvastatina durante tratamento com antifúngico azólico sistêmico ou antibiótico macrolídeo deve ser considerada. O uso de mifefradil, juntamente com a sinvastatina, deve ser evitado. O uso concomitante com outros medicamentos que, em doses terapêuticas, sabidamente possuem efeito inibitório significativo no citocromo P450 3A4, deve ser evitado, a menos que os benefícios da terapia combinada superem o risco aumentado.

#### Efeitos hepáticos

Em estudos clínicos, aumentos persistentes e acentuados (acima de 3 vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas ocorreram em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando a droga foi suspensa ou descontinuada nestes pacientes, os níveis de transaminase geralmente caíram lentamente para os níveis pré-tratamento. Os aumentos não foram acompanhados de icterícia ou de outros sinais clínicos ou sintomas. Não houve evidência da hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática anormais antes da terapia com sinvastatina e/ou consumiam quantidades substanciais de álcool. Recomenda-se a realização de testes de função hepática antes do início da terapia e periodicamente depois disso (por exemplo, de 6 em 6 meses), no primeiro ano de tratamento ou até 1 ano após o último aumento da dose, em todos os pacientes. Pacientes que estiverem recebendo doses de 80 mg devem realizar teste adicional aos 3 meses. Deve-se dar especial atenção a esses pacientes que apresentarem aumento de transaminases séricas; nesses pacientes, as medidas devem ser repetidas prontamente e realizadas mais freqüentemente. Se os níveis de transaminase continuarem a aumentar e, particularmente, se aumentarem acima de três vezes o limite superior da normalidade e de forma persistente, a droga deve ser descontinuada. A droga deve ser utilizada com cautela em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou tenham história de doença hepática.

Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases são contra-indicações para o uso de sinvastatina. Assim como com outros hipolipemiantes, aumentos moderados (inferiores a três vezes o limite superior da normalidade) de transaminases séricas foram relatados após a terapia com sinvastatina. Essas alterações apareceram logo após o início da terapia com sinvastatina, foram geralmente transitórias e não acompanhadas por quaisquer sintomas, e a interrupção do tratamento não foi necessária.

#### Avaliações oftalmológicas

Mesmo na ausência de qualquer terapia medicamentosa, é previsível que, com o tempo, ocorra um aumento da prevalência de opacidade do cristalino, como resultado do envelhecimento. Dados de estudos clínicos a longo prazo não indicam efeito adverso da sinvastatina no cristalino de seres humanos.

#### Gravidez

O produto é contra-indicado durante a gravidez. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o resultado do tratamento da hipercolesterolemia primária, a longo prazo. Ademais, o colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são componentes essenciais para o desenvolvimento fetal, incluindo a síntese de esteróis e de membranas celulares. Em virtude da capacidade dos inibidores da HMG-CoA, tais como a sinvastatina, diminuírem a síntese do colesterol e, possivelmente, de outros produtos da biossíntese do colesterol, a sinvastatina é contra-indicada durante a gravidez. A sinvastatina deve ser administrada a mulheres em idade fértil apenas quando essas pacientes tiverem muito pouca probabilidade de engravidar. Se a paciente engravidar durante o uso do medicamento, sinvastatina deve ser interrompida imediatamente e a paciente deve ser informada acerca dos possíveis riscos para o feto. Há poucos relatos de anomalias congênitas em bebês cujas mães foram tratadas durante a gravidez com inibidores da HMG-CoA redutase (ver Contra-indicações).

#### Nutrizes

Não se sabe se a sinvastatina e os seus metabólitos são excretados no leite humano. Como muitas drogas são excretadas dessa forma, e devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, as mulheres que tomam sinvastatina não devem amamentar seus filhos (ver Contra-indicações).

#### Uso pediátrico

Ainda não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças.

#### Interações medicamentosas

Derivados cumarínicos parecem aumentar ligeiramente o tempo de protrombina quando utilizados concomitantemente com a sinvastatina. Em pacientes tomando anticoagulantes, o tempo de protrombina deve ser

determinado antes do início de terapia com sinvastatina e depois, nos intervalos usualmente recomendados para pacientes sob terapia cumarínica. O risco de rabdomiólise aumenta com o uso concomitante de sinvastatina e drogas que apresentam efeito inibitório significativo no citocromo P450 3A4 em doses terapêuticas (tais como ciclosporina, mifefradil, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina e nefazodona) ou com derivados do ácido fibríco ou niacina (ver Precauções).

CLINFAR® não deve ser administrado concomitantemente com derivados cumarínicos, mifefradil e derivados do ácido fibríco ou niacina.

#### Reações adversas

Os efeitos adversos que ocorreram com freqüência de 1% ou mais foram: dor abdominal, constipação e flatulência. Outros efeitos colaterais relatados em menores proporções foram astenia e cefaléia (0,5 a 0,9%), náusea, diarreia, erupção cutânea, dispepsia, alopecia, tontura, câibra muscular, mialgia, pancreatite, neuropatia periférica, vômito, prurido anemia. Miopatia foi relatada raramente. Uma síndrome de hipersensibilidade aparente que inclui alguns dos seguintes achados: angioedema, síndrome do tipo lúpus, polimialgia reumática, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de VHS, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, vermelhidão, dispnéia e mal-estar, foram relatadas. Raramente ocorreu rabdomiólise e hepatite/icterícia. Elevações persistentes e acentuadas das transaminases foram raramente relatadas. Elevações na fosfatase alcalina e na  $\gamma$ -glutamil-transpeptidase, creatinina fosfoquinase sérica (CPK) derivadas do músculo esquelético foram relatadas. Alterações nos testes de função hepática foram geralmente leves e transitórias.

#### Posologia

O paciente deve iniciar uma dieta padrão redutora de colesterol antes de receber sinvastatina e deve continuar nesta dieta durante o tratamento.

#### Hipercolesterolemia

A dose inicial usual é de 10 mg/dia em tomada única à noite.

Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem ser tratados com a posologia inicial de 5 mg/dia. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos a intervalos não inferiores a 4 semanas, até o máximo de 40 mg/dia em tomada única, à noite. Se o nível de colesterol - LDL for reduzido para menos de 75 mg/dia, ou se o colesterol total plasmático for reduzido para menos de 140 mg/dl, deve-se considerar a redução da dose de sinvastatina.

#### Doença coronariana

Pacientes com doença coronariana podem ser tratados com a dose inicial de 20 mg/dia administrada em tomada única à noite. Ajustes da posologia, se necessários, devem ser realizados conforme orientação descrita anteriormente (ver o subitem: de Hipercolesterolemia).

#### Terapia concomitante

Sinvastatina é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares. Em pacientes recebendo ciclosporinas, fibratos ou niacina concomitante com sinvastatina, a dose máxima recomendada é de 10 mg/dia (ver Precauções).

#### Posologia na insuficiência renal

Como a sinvastatina não é significativamente excretada pelos rins, não devem ser necessárias modificações posológicas em pacientes com insuficiência renal moderada. Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min.) deve-se avaliar cuidadosamente a utilização acima de 10 mg/dia e quando essas doses forem necessárias devem ser introduzidas com cautela.

#### Superdose

Têm sido relatados poucos casos de superdose. Nenhum paciente apresentou sintomas específicos e todos se recuperaram sem sequelas. A dose máxima ingerida foi de 450 mg. Na ocorrência de superdose, devem ser adotadas as medidas usuais de tratamento.

#### Pacientes idosos

Para pacientes com idade acima de 65 anos, que receberam sinvastatina em estudos clínicos controlados, a eficácia avaliada por meio da redução dos níveis de colesterol total e de colesterol LDL, mostrou ser semelhante àquela observada na população como um todo e não houve aumento aparente na freqüência de achados diversos clínicos ou laboratoriais.

#### - VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

- Nº do lote, data de fabricação e validade: vide embalagem externa.

M.S. 1.0089.0254

Farm. Resp.: Marcos A. Silveira Jr. - CRF-RJ nº 6403

MERCK S.A. - CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira



033545B/A

**Clinfar®**  
sinvastatina

PHARMACODE: 1850

