

não foi associada com sangramento ou alterações no tempo de protrombina.

**REAÇÕES ADVERSAS E ACADIDOS DE TESTES LABORATORIAIS**  
Geralmente, a sinvastatina é bem tolerada; a maioria das reações adversas foi leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram retirados dos estudos clínicos controlados devido a efeitos colaterais atribuíveis à sinvastatina. Em uma etapa preliminar destes estudos controlados, os efeitos adversos que ocorreram com frequência de 1% ou mais, considerados pelo investigador como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionados ao medicamento foram: dor abdominal, constipação e flatulência. Outros eventos adversos que ocorreram em 0,5 a 0,9% dos pacientes foram astenia e cefaléia. Miopatia foi relatada raramente.

No estudo 4S (título em **INFORMAÇÃO TÉCNICA**), os perfis de segurança e de tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos de tratamento durante o tempo médio de 5,4 anos de estudo. Os seguintes efeitos colaterais adicionais foram relatados em estudos clínicos não controlados ou no uso rotineiro da sinvastatina: náusea, diarreia, erupção cutânea, dispnéia, prurido, alopecia, tontura, câibra muscular, mialgia, pancreatite, parestesia, neuropatia periférica, vômitos e anemia. Raramente ocorreram rabdomiólise e hepatite/icterícia.

Uma síndrome de hipersensibilidade foi raramente relatada e incluiu alguns dos seguintes achados: angioedema, síndrome do tipo lúpulo, polimialgia reumática, vasculite, tromboцитopenia, eosinofilia, aumento de VHS, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, vermelhidão, dispnéia e mal estar.

Raramente foram relatadas elevações persistentes e acentuadas das transaminases séricas. Foram notadas elevações na fosfatase alcalina e na gama-glutamil transpeptidase. Alterações nos testes de função hepática foram geralmente leves e transitórias. Aumentos na creatinina quinase sérica (CK) derivada do músculo esquelético também foram observados (veja **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**).

#### POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

O paciente deve ser prescrito uma dieta-padrão redutora do colesterol antes de receber **SINVASCOR** e deve continuar nesta dieta durante o tratamento com o **SINVASCOR**.

A posologia deve ser individualizada de acordo com os níveis basais de LDL-colesterol, ao objetivo recomendado da terapia e da resposta do paciente. A faixa de dosagem é de 5 a 80 mg/dia, como descrito a seguir.

**Hiperlipidemia** - A dose inicial usualmente recomendada é de 20mg, uma vez ao dia, à noite. Geralmente ela é iniciada com 10mg uma vez ao dia em pacientes adultos que requerem somente uma redução moderada do LDL-colesterol. Pacientes que necessitem uma grande redução do LDL-colesterol (mais do que 45%) podem iniciar com 40mg/dia, à noite. Ajustes posológicos devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais. Veja abaixo as recomendações de dose para pacientes que estejam recebendo terapia concomitante à ciclosporina, aos fibratos ou à niacina e para aqueles com insuficiência renal grave.

**Hipercolesterolemia familiar homocigótica** - Com base nos resultados de estudos clínicos controlados, realizados com a sinvastatina, a dosagem recomendada de **SINVASCOR** é de 40mg/dia, à noite ou de 80mg/dia em 3 doses divididas (uma de 20mg, outra de 20mg e, à noite, uma dose de 40mg). Nestes pacientes, **SINVASCOR** deve ser utilizado como adjuvante a outros tratamentos redutores de lipídios (por

exemplo, afere-se LDL) ou se tais tratamentos não estiverem disponíveis.

**Pacientes utilizando ciclosporina** - Em pacientes sob uso concomitante de ciclosporina e **SINVASCOR** (veja **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**, **Miopatia causada por interações medicamentosas**) a terapêutica deve ser iniciada com 5mg/dia e não deve exceder aos 10mg/dia.

**Terapia concomitante - SINVASCOR** é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares. O uso de **SINVASCOR** com fibratos ou niacina deve, geralmente, ser evitado. No entanto, se o **SINVASCOR** for empregado em combinação com fibratos ou niacina, a dose de **SINVASCOR** não deverá exceder aos 10mg/dia (veja **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**).

**Insuficiência renal** - Como **SINVASCOR** não é significativamente excretado pelos rins, as modificações posológicas não devem ser necessárias em pacientes com insuficiência renal moderada. Na insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min), deve-se iniciar com 5 mg/dia e monitorar cuidadosamente os pacientes.

#### SUPERDOSAGEM

Não são relatados poucos casos de superdosagem; nenhum paciente apresentou sintomas específicos e todos recuperaram-se sem sequelas. A dose máxima ingerida foi de 450 mg. Na eventualidade de superdosagem, recomenda-se adotar as medidas habituais.

#### PACIENTES IDOSOS

Em pacientes com idade acima de 65 anos e que receberam a sinvastatina em estudos clínicos controlados, a eficácia constatada pela redução dos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol, mostrou-se semelhante àquela encontrada na população como um todo, não havendo aumento na frequência de eventos adversos clínicos ou laboratoriais.

Nº DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE:  
Vide cartucho.

Reg. M.S. Nº 1.0146.0061  
Farm. Resp.: Dra. Maria Isilda Neves Torres - CRF-SP 14.820



#### LABORATÓRIOS BALDACCIS S.A.

Rua Pedro de Toledo, 520 - São Paulo - SP  
CNPJ 61.150.447/0001-31  
Indústria Brasileira

Ibaldacci@ibaldacci.com.br

0800-133 222

1852

# SINVASCOR® sinvastatina

#### FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

**SINVASCOR** é apresentado na forma farmacéutica de comprimidos revestidos: de 10 mg de sinvastatina, em caixas que contém 30 comprimidos cor rosa-escuro, em blister; de 20 mg de sinvastatina, em caixas que contém 30 comprimidos sulcados cor azul, em blister; de 40 mg de sinvastatina, em caixas que contém 10 ou 30 comprimidos sulcados cor rosa-claro, em blister e de 80 mg de sinvastatina, em caixas que contém 10 ou 30 comprimidos sulcados cor amarelo, em blister.

#### USO ADULTO

##### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 10, 20, 40 e 80 mg de sinvastatina. *Ingredientes inativos q.s.p. 1 comprimido de 10, 20, 40 e 80 mg:* lactose, celulose, amido de milho pré-gelatinizado, estearato de magnésio, bulfinilhidroxifenol, ácido ascórbico, ácido cítrico, dióxido de titânio, dióxido de silício coloidal, hidróxi-propilmetilcelulose/PEG. *Corantes em 10 mg:* óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho; *em 20 mg:* azul brilhante nº 1 laca; *em 40 mg:* vermelho nº 40 laca; *em 80 mg:* óxido de ferro amarelo.

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

##### Ação esperada do medicamento

Redução dos níveis elevados de colesterol, quando a dieta apenas for insuficiente para diminuí-los.

##### Cuidados de armazenamento

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

##### Prazo de validade

36 meses a partir da data de fabricação. Atenção: Não utilizar o produto fora do prazo de validade impresso na embalagem. Após este prazo, o medicamento poderá perder gradativamente a eficácia, não se obtendo os resultados terapêuticos esperados.

##### Gravidez e lactação

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

##### Cuidados de administração

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

##### Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

##### Reações adversas

Informar ao médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: flatulência, diarreia, constipação e náuseas, durante o uso. Se ocorrerem sensações ou sintomas desagradáveis, especialmente dor muscular, acompanhada ou não de febre ou mal estar, o médico deve ser avisado prontamente. **SINVASCOR** é geralmente bem tolerado.

#### TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

##### Interação concomitante com outras substâncias

**SINVASCOR** não deve ser utilizado quando houver ingestão de álcool.

#### Contra-indicações e precauções

**SINVASCOR** é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. Informar seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

#### NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

##### CARACTERÍSTICAS

**SINVASCOR** é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*. Após a ingestão oral, é hidrolisado da forma de lactona inativa para o seu correspondente  $\beta$ -hidroxicoído. Este é o principal metabólito e o inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante na biossíntese do colesterol. Como resultado, em estudos clínicos, a sinvastatina reduziu o colesterol plasmático total e o 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 da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude da conversão da HMG-CoA a mevalonato ser um passo precoce na biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com **SINVASCOR** cause acúmulo de esteróides 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 demonstrou elevada seletividade pelo fígado, onde atingiu concentrações substancialmente mais altas do que em outros tecidos não-alvo. A sinvastatina é em grande parte extraída na primeira passagem pelo fígado, que é seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga pela bile. A exposição sistêmica à forma ativa da sinvastatina é 5% da dose oral; destes, 95% estão ligados à proteína plasmática. A sinvastatina tem sido estudada no tratamento da hipercolesterolemia primária, quando apenas a dieta foi insuficiente. A sinvastatina foi altamente eficaz na redução do colesterol total e do LDL-colesterol, nas formas heterocigóticas familiares e não-familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado era causa de preocupação. Observou-se resposta importante em um intervalo de duas semanas e a resposta terapêutica máxima ocorreu dentro de 4 a 6 semanas. A resposta foi mantida com a continuidade do tratamento. Tem sido demonstrado que quando a terapia com a sinvastatina é interrompida, os níveis de colesterol total voltam aos valores anteriores ao tratamento.

No estudo 4S (*The Scandinavian Simvastatin Survival Study*) foi avaliado o efeito da sinvastatina na mortalidade por todas as causas, em 4.444 pacientes com doença arterial coronária (DAC) e nível de colesterol total (basal) entre 212-309mg/dL, durante 5,4 anos, em média. Nesse estudo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, foi demonstrado que a sinvastatina reduziu o risco de morte em aproximadamente 30%, de morte por doença coronária, em 42%; de ocorrência de infarto do miocárdio não-fatal, comprovado, em 37%. Além disso, o risco de realização de revascularização do miocárdio (*bypass* ou ACTP) foi reduzido em 37% com a sinvastatina.

Em um estudo multicêntrico controlado com placebo, em 404 pacientes utilizando angiografia coronária quantitativa, a sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronária e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões, enquanto que em pacientes que recebiam tratamento



padrão, as lesões ateroscleróticas coronárias pioraram de forma constante em um período de 4 anos.

#### INDICAÇÕES

**Doença coronária:** Em pacientes com doença coronária, **SINVASCOR** é indicado para:

- reduzir o risco de morte;
- reduzir o risco de morte por doença coronária e de infarto do miocárdio não-fatal;
- reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e de ataques isquêmicos transitórios (AIT);
- reduzir o risco de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio (*by-pass* da artéria coronária ou angioplastia coronária transluminal percutânea [ACTP]);
- retardar a progressão da aterosclerose coronária, inclusive reduzindo o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais.

**Hiperlipidemia:** **SINVASCOR** é indicado como adjuvante à dieta, para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicérides em pacientes com hipercolesterolemia primária, hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hiperlipidemia combinada (mista) quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas, forem inadequadas. **SINVASCOR** eleva o HDL-colesterol e, portanto, reduz as relações LDL/HDL e colesterol total/HDL. **SINVASCOR** também é indicado como adjuvante à dieta e outras medidas não relacionadas à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta a essas medidas tenha sido inadequada.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

**Doença hepática ativa** ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas. **Não deve ser usado durante a gravidez e lactação** (veja PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS). **SINVASCOR** é **contra-indicado** para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

#### 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 creatina quinase [CK] (> 10 vezes o limite superior da normalidade). Rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária à mioglobinúria, foi relatada raramente. No estudo 4S houve relato de um caso de miopatia entre os 3.399 pacientes que receberam 20mg de sinvastatina e nenhum caso entre os 822 pacientes que receberam 40mg/dia, durante 5,4 anos, em média. Em dois estudos clínicos controlados (ambos com 6 meses de duração), 40mg e 5 casos entre os 669 pacientes que recebiam 80mg. O uso de miopatia é aumentado pelo uso concomitante com certas drogas, algumas das quais foram excluídas desses estudos.

**Miopatia causada por interações medicamentosas:** A gravidade e a incidência de miopatia são aumentadas pela administração concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase com drogas que, dadas isoladamente, podem causar miopatia, tais como o genfibrozil e outros fibratos, e doses hipolipemiantes (≥ 1g/dia) de niacina (ácido nicotínico). Mais ainda, o risco de miopatia parece aumentar com níveis elevados de atividade inibidora da HMG-CoA redutase no plasma. A sinvastatina e outros inibidores de HMG-CoA redutase são metabolizados pela isoforma 3A4 do citocromo P450.

Alguns drogas que possuem efeito inibitório em doses terapêuticas, nesta via metabólica, podem elevar substancialmente os níveis plasmáticos dos inibidores da HMG-CoA redutase e, assim, aumentar o risco de miopatia. Entre essas drogas incluem-se a ciclosporina, o mibefradil (um bloqueador dos canais de cálcio da classe tetralol), itraconazol, cetoconazol

e outros antifúngicos azólicos, antibióticos macrolídeos como a eritromicina e claritromicina e o antidepressivo nefazodona.

**Reduzindo o risco de miopatia:**

**1. Medidas gerais:** pacientes que iniciam o uso da sinvastatina devem ser informados sobre o risco de miopatia e orientados a que prontamente relatem dores musculares inexplicadas, dorimento ou fraqueza. Níveis 10 vezes acima do limite superior de normalidade de CK, em pacientes com sintomas musculares inexplicados, indicam miopatia. Deve-se suspender o emprego da sinvastatina, se diagnosticada ou houver suspeita de miopatia. Na maioria dos casos, a suspensão imediata da sinvastatina produz o desaparecimento dos sintomas musculares e dos aumentos de CK.

Pacientes com rabdomiólise, na maioria dos casos, exibem histórico médico complicado. Alguns desses pacientes, como consequência de diabetes de longa data, tinham insuficiência renal preexistente. Nessas circunstâncias, aumentos de dose exigem cuidado. **Caso não são conhecidas as consequências adversas decorrentes da interrupção do tratamento por períodos curtos, o emprego da sinvastatina deve ser interrompido alguns dias antes de procedimento cirúrgico eletivo e quando qualquer condição médica ou cirúrgica aguda ou grave, sobrevier.**

**2. Medidas para redução do risco de miopatia causada por interações medicamentosas** (leia acima): a intenção de combinar a sinvastatina com qualquer droga que interaja com ela deve ser bem avaliada. Quando a combinação dos riscos e benefícios potenciais, monitorando cuidadosamente os pacientes na busca de sinais e sintomas de dor, dorimento ou fraqueza musculares, principalmente nos primeiros meses da terapia e durante qualquer período de titulação de aumento da psicologia de cada droga. Determinações periódicas de CK devem ser feitas em tais situações, o que não garante, no entanto, de que poderá prevenir a miopatia.

**O uso combinado da sinvastatina com fibratos ou niacina deve ser evitado, a menos que os benefícios de alterações adicionais nos níveis de lipídios superem os altos riscos dessas combinações de drogas.** Em estudos clínicos pequenos, de curta duração e bem monitorados, combinações de fibratos ou niacina com baixas doses de sinvastatina têm sido usadas, sem relatos de miopatia. Tipicamente, a adição dessas drogas aos inibidores da HMG-CoA redutase provoca pequena redução adicional no LDL-colesterol, mas podem ser obtidas reduções adicionais de triglicérides e aumentos do HDL-colesterol. Havendo a necessidade de utilizar-se uma dessas drogas com a sinvastatina, a experiência clínica sugere que com a niacina, o risco de miopatia é menor do que com os fibratos.

**Em pacientes que recebem concomitantemente a ciclosporina, os fibratos ou niacina, a dose de sinvastatina geralmente não deve exceder 10mg** (veja FARMACOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, TERAPIA CONCOMITANTE), já que o risco de miopatia aumenta substancialmente com doses mais altas. Deve-se considerar a suspensão do uso da sinvastatina durante o tratamento com antifúngico sistêmico azólico ou com um antibiótico macrolídeo, o uso de mibefradil, junto com a sinvastatina, deve ser evitado. O uso concomitante com outros medicamentos conhecidos por possuírem efeito inibitório significativo na isoforma 3A4 do citocromo P450 em doses terapêuticas, deve ser evitado, a menos que os benefícios desta combinação superem os elevados riscos.

**Efeitos hepáticos:** Em estudos clínicos, os aumentos persistentes e acentuados (> 3 vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas, ocorreram em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Em geral, com a interrupção ou suspensão de droga nesses pacientes, os níveis de transaminase caíram lentamente para os níveis prévios ao tratamento. Os aumentos não foram associados à icterícia ou a outros sinais ou sintomas associados. Não houve evidência de hipersensibilidade. Entre esses pacientes, alguns exibiam testes normais de função

hepática, antes da terapia com a sinvastatina e/ou durante quantidades substanciais de álcool.

Conforme o estudo 4S (veja INFORMAÇÃO TÉCNICA) o número de pacientes com mais de um aumento de transaminases (> 3 vezes o limite superior da normalidade) não foi significativamente diferente entre o grupo da sinvastatina e o do placebo (14 (0,7%) vs. 12 (0,6%). A frequência dos aumentos isolados de TGP (ALT), em 3 vezes o limite superior da normalidade, foi significativamente maior no grupo sinvastatina no 1º ano do estudo (20 vs. 8, *p* = 0,023), mas não posteriormente.

Transaminases elevadas resultaram na suspensão da terapia em 8 pacientes do grupo da sinvastatina (n=2.221) e 5 do grupo placebo (n=2.223). Dos 1.966 pacientes do 4S tratados com sinvastatina e com testes normais de função hepática, somente 8 (0,4%) apresentaram aumentos nesses testes > 3 vezes o limite superior da normalidade e/ou foram interrompidos face às elevações das transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento mediano) do estudo. Todos os pacientes receberam dose inicial de 20 mg de sinvastatina; 37% foram titulados a 40mg. Em dois estudos clínicos controlados e que envolveram 1.105 pacientes, a incidência de elevações persistentes de transaminases hepáticas, aos 6 meses e consideradas relacionadas à droga, foi de 0,7% e 1,8% nas doses de 40 e 80 mg, respectivamente.

É recomendada a realização de testes de função hepática antes de iniciar a terapia e periodicamente (de 6 em 6 meses, por exemplo), durante o 1º ano do tratamento ou até 1 ano após o último aumento da dose, em todos os pacientes. Pacientes que tenham sido titulados para doses de 80mg devem realizar teste adicional aos 3 meses. Atenção especial deve ser dada aqueles pacientes que venham a desenvolver níveis elevados de transaminases séricas, nos quais as medições devem ser repetidas prontamente e realizadas com frequência maior.

Se os níveis de transaminases exibirem evidência de progressão, a droga deve ser suspensa, particularmente se aumentarem acima de 3 vezes o limite superior da normalidade e de forma persistente.

**A droga deve ser utilizada com cautela em pacientes que consumam quantidades substanciais de álcool e/ou tenham histórico de doença hepática.** Contra-indicações ao emprego da sinvastatina são as hepatopatias ativas ou elevações inexplicadas das transaminases. Como ocorre com outros agentes hipolipemiantes, elevações moderadas (< 3 vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas foram relatadas após o emprego da sinvastatina. Estas alterações surgiram logo após o início da terapia, sendo geralmente transitórias e não acompanhadas por quaisquer sintomas; a interrupção do tratamento não foi necessária.

**Avaliações oftalmológicas:** Como o passar do tempo e a ausência de qualquer terapia medicamentosa, é esperado que ocorra aumento da prevalência de opacidade do cristalino, como resultado do envelhecimento. Dados atuais obtidos de estudos clínicos de longo prazo não indicam que a sinvastatina provoque efeito adverso no cristalino em seres humanos.

**Gravidez:** **SINVASCOR** é **contra-indicado durante a gravidez.** A aterosclerose é um processo crônico e a suspensão de drogas redutoras de lipídios, durante a gravidez, deve produzir pequeno impacto sobre o resultado do tratamento de longo prazo da hipercolesterolemia primária. Além disso, o colesterol e outros produtos da sua biossíntese são

componentes essenciais para o desenvolvimento fetal, incluindo a síntese de esteróides e de membranas celulares. Face à capacidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, tais como o **SINVASCOR**, de diminuir a síntese do colesterol e, possivelmente, de outros produtos de sua biossíntese, o **SINVASCOR** é **contra-indicado** durante a gravidez. **SINVASCOR** deve ser administrado em mulheres na idade fértil apenas quando essas pacientes tiverem muito pouca possibilidade de engravidar. Se isto ocorrer, no entanto, durante o uso da droga, **SINVASCOR** deve ser suspenso imediatamente e a paciente informada dos possíveis riscos para o feto.

Poucos relatórios apresentaram registros de anomalias congênitas em bebês cujas mães receberam inibidores da HMG-CoA redutase durante a gravidez (veja CONTRA-INDICAÇÕES). Em uma revisão de cerca de 100 gestações planejadas de mulheres expostas à sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase (relacionado estruturalmente) as incidências de anomalias congênitas, abortos espontâneos e mortes fetais ou natimortos não excederam ao esperado na população geral. Como a segurança em gestantes não foi estabelecida e não há benefício na terapia com **SINVASCOR** durante a gravidez, tão logo esta seja diagnosticada, a droga deverá ser prontamente suspensa. **Lactantes:** Não se sabe se a sinvastatina ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Dado que muitas drogas são excretadas no leite materno e devido ao potencial para reações adversas graves, as **mulheres que tomam SINVASCOR não devem amamentar seus filhos** (veja CONTRA-INDICAÇÕES).

**Uso pediátrico:** Em crianças ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia da droga. **SINVASCOR** **ainda não é recomendado para uso pediátrico.**

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de rabdomiólise aumenta pelo uso concomitante de **SINVASCOR** e drogas com significativo efeito inibitório na isoforma 3A4 do citocromo P450 em doses terapêuticas (tais como a ciclosporina, mibefradil, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina e nefazodona) ou com derivados do ácido fibrato ou niacina (veja PRECAUÇÕES, Efeitos musculares).

**Derivados cumarínicos:** Em dois estudos clínicos, um com voluntários normais e outro em pacientes hipercolesterolêmicos, 20 a 40 mg/dia de sinvastatina potencializaram de modo discreto o efeito de anticoagulantes cumarínicos; o tempo de protrombina, expresso como Relação Internacional Normal (INR), aumentou dos valores do tempo basal de 1,7 a 1,8 e de 2,6 a 3,4 nos estudos realizados em voluntários e pacientes, respectivamente. Em pacientes recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina (TP) deve ser determinado antes do tratamento com a sinvastatina e de modo freqüente durante as fases iniciais do tratamento, a fim de assegurar que não ocorra nenhuma alteração significativa no TP. Uma vez que este se tenha estabilizado, a monitoração poderá realizar-se nos intervalos que são em geral recomendados aos pacientes sob uso de anticoagulantes cumarínicos. Havendo alteração na dose de sinvastatina ou caso tenha sido interrompida a administração, deve-se repetir o mesmo procedimento descrito. Em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes e recebendo a sinvastatina, esta