

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dislipina 10 mg comprimidos revestidos por película.
Dislipina 20 mg comprimidos revestidos por película.
Dislipina 40 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de sinvastatina.
Cada comprimido contém 20 mg de sinvastatina.
Cada comprimido contém 40 mg de sinvastatina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de 10 mg contém 65,73 mg de lactose mono-hidratada.
Cada comprimido de 20 mg contém 131,46 mg de lactose mono-hidratada.
Cada comprimido de 40 mg contém 262,92 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

Tratamento da hipercolesterolemia primária ou da dislipidemia mista, como adjuvante da dieta, sempre que a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (p. ex. exercício físico, perda de peso) seja inadequada.

Tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) como adjuvante da dieta e outros tratamentos hipolipemiantes (p. ex. LDL-aferese) ou se tais tratamentos não forem apropriados.

Prevenção cardiovascular

Redução da mortalidade e morbilidade cardiovasculares em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica evidente ou com diabetes mellitus, quer tenham níveis de

colesterol normais ou aumentados, como adjuvante da correção de outros fatores de risco e de outras terapêuticas cardioprotetoras (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O intervalo posológico é de 5-80 mg/dia administrados por via oral numa dose única à noite. Os ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos não inferiores a 4 semanas, até um máximo de 80 mg/dia administrados em dose única à noite. A dose de 80 mg é apenas recomendada em doentes com hipercolesterolemia grave e em risco elevado de complicações cardiovasculares que não atingiram os seus objetivos de tratamento com doses mais baixas e quando é esperado que os benefícios ultrapassem os potenciais riscos (ver secções 4.4 e 5.1).

Hipercolesterolemia

O doente deve estar a fazer uma dieta padronizada para a redução do colesterol, e deverá continuar com esta dieta durante o tratamento com Dislipina. A dose inicial habitual é de 10-20 mg/dia administrados em dose única à noite. Os doentes que necessitem de uma grande redução de C-LDL (mais de 45 %) podem iniciar a terapêutica com 20-40 mg/dia em dose única administrada à noite. Os ajustes posológicos, se necessários, devem ser efetuados da forma anteriormente especificada.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Com base nos resultados de um estudo clínico controlado, a posologia inicial recomendada é de 40 mg/dia de Dislipina tomado à noite. Dislipina deve ser usado como adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (p. ex., LDL-aferese) neste grupo de doentes, ou só por si, quando não estiverem disponíveis tais terapêuticas.

Em doentes a tomar lomitapida concomitantemente com Dislipina, a dose de Dislipina não pode exceder 40 mg/dia (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Prevenção cardiovascular

A dose habitual de Dislipina é de 20 a 40 mg/dia, em toma única à noite, nos doentes em elevado risco de doença cardíaca coronária (doença cardíaca coronária com ou sem hiperlipidemia). A terapêutica farmacológica poderá ser iniciada em simultâneo com a dieta e o exercício físico. Os ajustes posológicos, se necessários, devem ser efetuados da forma anteriormente especificada.

Terapêutica concomitante

Dislipina é eficaz isoladamente ou em associação com sequestrantes dos ácidos biliares. A administração deve ocorrer 2 horas antes ou 4 horas após a administração de um sequestrante dos ácidos biliares.

Nos doentes a tomar Dislipina concomitantemente com fibratos, exceto o gemfibrozil (ver secção 4.3) ou o fenofibrato, a dose de Dislipina não deve exceder 10 mg/dia. Em doentes a tomar amiodarona, amlodipina, verapamilo, diltiazem ou medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir concomitantemente com Dislipina, a dose de Dislipina não deverá exceder 20 mg/dia. (Ver secções 4.4 e 4.5).

Doentes com compromisso renal

Não deverá ser necessária uma modificação da posologia em doentes com compromisso renal moderado. Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), as posologias acima de 10 mg/dia deverão ser cuidadosamente consideradas e, se necessário, instituídas com precaução.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico.

População pediátrica

Para crianças e adolescentes (rapazes em estadio Tanner II ou superior e raparigas com pelo menos um ano pós-menarca, 10-17 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a dose inicial habitualmente recomendada é de 10 mg, uma vez por dia, à noite. Antes do início do tratamento com a sinvastatina as crianças e adolescentes deverão iniciar uma dieta padronizada para a redução do colesterol; esta dieta deverá ser mantida durante o tratamento com a sinvastatina.

O intervalo posológico recomendado é de 10-40 mg/dia; a dose máxima recomendada é 40 mg/dia. As doses devem ser individualizadas de acordo com o objetivo terapêutico recomendado de acordo com as recomendações para o tratamento pediátrico (ver secções 4.4 e 5.1). Os ajustes deverão ser feitos em intervalos de pelo menos 4 semanas.

A experiência de Dislipina em crianças na pré-puberdade é limitada.

Modo de administração

Dislipina destina-se a administração oral. Dislipina pode ser administrado como uma dose única à noite.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença hepática ativa ou elevações persistentes e sem explicação das transaminases séricas

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6)

Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em aproximadamente 5 vezes ou mais) (p. ex. itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistato) (ver secções 4.4 e 4.5)

Administração concomitante de gemfibrozil, ciclosporina ou danazol (ver secções 4.4 e 4.5)

Administração concomitante de lomitapida com doses >40 mg de Dislipina, em doentes com HFHo (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Miopatia/Rabdomiólise

A sinvastatina, tal como outros inibidores da redutase da HMG-CoA, provoca, ocasionalmente, miopatia que se manifesta como dor, sensibilidade ou fraqueza musculares com elevações de creatinaquinase (CK) acima de dez vezes o limite superior da normalidade (LSN). Por vezes a miopatia toma a forma de rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobínúria, tendo ocorrido muito raramente casos de morte. O risco de miopatia é aumentado pelos elevados níveis de atividade inibidora da redutase da HMG-CoA plasmática.

Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, o risco de miopatia/rabdomiólise depende da dose. Numa base de dados de ensaios clínicos, com 41.413 doentes tratados com sinvastatina, dos quais 24.747 (aproximadamente 60 %) foram tratados pelo menos durante 4 anos, a incidência de miopatia foi, aproximadamente, de 0,03%, 0,08% e 0,61% com 20, 40 e 80 mg/dia, respetivamente. Nestes ensaios, os doentes foram cuidadosamente monitorizados, tendo sido excluídos alguns medicamentos com interação.

Num ensaio clínico em que doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio foram tratados com 80 mg/dia de sinvastatina (tempo médio de acompanhamento 6,7 anos), a incidência de miopatia foi aproximadamente 1,0 % em comparação com 0,02 % de doentes a tomar 20 mg/dia. Aproximadamente metade desses casos de miopatia ocorreram durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante cada ano subsequente de tratamento foi aproximadamente 0,1 %. (Ver secções 4.8 e 5.1.)

O risco de miopatia é maior em doentes a tomar sinvastatina 80 mg, em comparação com outras terapêuticas com base em estatinas com eficácia semelhante na redução do C-LDL. Como tal, a dose de 80 mg de sinvastatina só deve ser utilizada em doentes

com hipercolesterolemia grave e em risco elevado de complicações cardiovasculares que não tenham atingido os seus objetivos terapêuticos com doses inferiores e quando é esperado que os benefícios superem os potenciais riscos. Em doentes a tomar sinvastatina 80 mg que necessitem ser tratados com um medicamento que tenha interação medicamentosa, deve ser utilizada uma dose mais baixa de sinvastatina ou um regime alternativo com base em estatinas que tenha um menor potencial de interações medicamentosas (ver abaixo Medidas para reduzir o risco de miopatia causado pelas interações medicamentosas e secções 4.2, 4.3 e 4.5).

Num ensaio clínico em que doentes com risco elevado de doença cardiovascular foram tratados com sinvastatina 40 mg/dia (período de acompanhamento mediano de 3,9 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,05% em doentes de etnia não-chinesa (n= 7367) em comparação com 0,24% em doentes de etnia chinesa (n= 5468). Apesar de a única população asiática avaliada neste ensaio clínico ter sido de etnia chinesa, deve ter-se precaução quando se prescreve sinvastatina a doentes de origem asiática e deve ser empregue a menor dose necessária.

Função reduzida de proteínas transportadoras

A função reduzida das proteínas transportadoras hepáticas OATP pode aumentar a exposição sistémica à forma ácida da sinvastatina e o risco de miopatia e rabdomiólise. A função reduzida pode ocorrer como resultado da inibição pela interação de medicamentos (p.ex., ciclosporina) ou em doentes que são portadores do genótipo c.521T>C do SLCO1B1.

Os doentes portadores do alelo genético do SLCO1B1 (c.521T> C), que codifica a proteína OATP1B1 menos ativa, têm uma maior exposição sistémica à forma ácida da sinvastatina e um aumento do risco de miopatia.

O risco de uma miopatia relacionada com a dose elevada (80 mg) de sinvastatina é, em geral, de cerca de 1% sem avaliação genética. Com base nos resultados do estudo SEARCH, os portadores homozigóticos do alelo C (também chamados de CC) tratados com 80 mg de sinvastatina têm um risco de miopatia de 15% dentro de um ano, enquanto que o risco nos portadores heterozigóticos do alelo C (TC) é de 1,5%. O risco correspondente é de 0,3% nos doentes com o genótipo mais comum (TT) (ver secção 5.2). Quando disponível, a genotipagem para a presença do alelo C deve ser considerada como parte da avaliação de risco-benefício antes de prescrever 80 mg de sinvastatina, e doses elevadas devem ser evitadas nos doentes portadores do genótipo CC. No entanto, a ausência deste gene na genotipagem não exclui que não possa ainda ocorrer miopatia.

Medição da creatinaquinase

A creatinaquinase (CK) não deverá ser medida após exercício físico vigoroso ou na presença de qualquer outra causa passível de aumentar os níveis de CK, uma vez que isto torna difícil a interpretação daqueles valores. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados (>5 x LSN), deverão ser reavaliados após 5 a 7 dias para confirmar os resultados.

Antes do tratamento

Todos os doentes a iniciar terapêutica com sinvastatina, ou cuja dose de sinvastatina esteja a ser aumentada, devem ser alertados sobre o risco de miopatia e aconselhados a relatar de imediato qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares que ocorram sem explicação.

A prescrição de sinvastatina deve ser feita com precaução em doentes com fatores predisponentes para rabdomiólise. Os níveis de CK devem ser avaliados antes do início do tratamento, para estabelecer um valor de referência inicial, nas seguintes situações:

Idosos (idade ≥ 65 anos)

Sexo feminino

Compromisso renal

Hipotiroidismo não controlado

Antecedente pessoal ou familiar de afeções musculares hereditárias

Antecedentes prévios de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos

Abuso de álcool.

Nestas situações, dever-se-á ter em consideração o risco do tratamento em relação ao possível benefício e recomenda-se a monitorização clínica. Se um doente já tiver tido anteriormente uma perturbação muscular com um fibrato ou com uma estatina, o tratamento com um fármaco diferente dessa classe deverá ser iniciado com precaução. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$), o tratamento não deverá ser iniciado.

Durante o tratamento

Se ocorrer dor, fraqueza ou câibras musculares durante o tratamento com estatina, os níveis de CK devem ser medidos. Se estes níveis estiverem significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$), na ausência de exercício físico vigoroso, o tratamento deverá ser interrompido. Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, ainda que os níveis de CK sejam $<5 \times \text{LSN}$, deverá ser considerada a interrupção do tratamento. Se houver suspeita de miopatia por qualquer outra razão, o tratamento deve ser interrompido.

Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM – immune-mediated necrotizing myopathy) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatinaquinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas (ver secção 4.8).

Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CK normalizarem, poderá ser considerada a reintrodução da estatina ou a introdução de uma estatina alternativa, na dosagem mais baixa e com uma monitorização cuidadosa.

Uma maior taxa de miopatia foi observada em doentes titulados para a dose de 80 mg (ver secção 5.1). São recomendadas medições periódicas da CK pois poderão ser úteis para identificar casos subclínicos de miopatia. Contudo, não existe garantia de que tal monitorização previna a miopatia.

A terapêutica com sinvastatina deve ser temporariamente interrompida durante alguns dias antes de uma grande cirurgia eletiva e quando surjam estados médicos ou cirúrgicos graves.

Medidas para reduzir o risco de miopatia causado pelas interações medicamentosas (ver também secção 4.5)

O risco de miopatia e rabdomiólise está significativamente aumentado pela utilização concomitante de sinvastatina com inibidores potentes do CYP3A4 (tais como o itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos contendo cobicistato), assim como com gemfibrozil, ciclosporina e danazol. A toma destes medicamentos é contraindicada (ver secção 4.3).

O risco de miopatia e rabdomiólise está também aumentado pelo uso concomitante de amiodarona, amlodipina, verapamilo ou diltiazem com certas doses de sinvastatina (ver secções 4.2 e 4.5). O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico com estatinas (ver secção 4.5). Para doentes com HFHo, este risco pode estar aumentado pela utilização concomitante de lomitapida com sinvastatina.

Consequentemente, no que diz respeito aos inibidores do CYP3A4, a utilização concomitante de sinvastatina com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistato está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5). Se o tratamento com inibidores potentes do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em aproximadamente 5 vezes ou mais) for inevitável, a terapêutica com sinvastatina tem que ser interrompida (e considerada a utilização de uma estatina alternativa) durante o tratamento. Além disso, deve existir precaução quando se associa a sinvastatina com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: fluconazol, verapamilo, diltiazem (ver secções 4.2 e 4.5). Deve ser evitada a ingestão concomitante de sumo de toranja e de sinvastatina.

A toma de sinvastatina com gemfibrozil é contraindicada (ver secção 4.3). Devido ao risco aumentado de miopatia e rabdomiólise, a dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg por dia em doentes a tomar sinvastatina com outros fibratos, exceto fenofibrato. (Ver secções 4.2 e 4.5). É recomendada precaução ao prescrever fenofibrato com sinvastatina, uma vez que cada um destes fármacos pode causar miopatia quando administrado isoladamente.

A sinvastatina não deve ser administrada concomitantemente com formulações sistémicas de ácido fusídico ou até 7 dias após terminar o tratamento com ácido fusídico. Em doentes nos quais o uso sistémico de ácido fusídico seja considerado essencial, o tratamento com estatinas deve ser interrompido durante o período de duração do tratamento com ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes a fazer a associação de ácido fusídico e estatinas (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar aconselhamento médico imediatamente se apresentar quaisquer sintomas de fraqueza dor ou sensibilidade muscular. A terapêutica com estatina pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excecionais, quando é necessário um tratamento prolongado de ácido fusídico sistémico, p. ex. para o tratamento de infeções graves, a necessidade de administração concomitante de sinvastatina e ácido fusídico só deve ser considerada numa base caso a caso e sob supervisão médica rigorosa.

Deve ser evitada a utilização combinada de sinvastatina em doses superiores a 20 mg por dia com amiodarona, amlodipina, verapamilo ou diltiazem. Em doentes com HFHo, o uso combinado de sinvastatina em doses superiores a 40 mg por dia com lomitapida tem de ser evitado. (Ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

Os doentes que tomam outros medicamentos com efeito inibitório moderado no CYP3A4 concomitantemente com sinvastatina, particularmente com doses altas de sinvastatina, podem ter um risco aumentado de miopatia. Quando a sinvastatina é administrada concomitantemente com um inibidor moderado do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em aproximadamente 2-5 vezes), poderá ser necessário um ajuste posológico. Para alguns inibidores moderados do CYP3A4, p. ex. diltiazem, recomenda-se uma dose máxima de sinvastatina de 20 mg (ver secção 4.2).

A sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP). A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCRP (ex.: elbasvir e grazoprevir) pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de sinvastatina e a risco aumentado de miopatia, por isso, dependendo da dose prescrita, deve ser considerado um ajuste de dose de sinvastatina. A administração concomitante de elbasvir e grazoprevir com sinvastatina não foi estudada, no entanto, a dose de sinvastatina não deve exceder os 20 mg por dia em doentes a fazer tratamento concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir (ver secção 4.5).

Foram associados casos raros de miopatia/rabdomiólise com a administração concomitante de inibidores da redutase da HMG-CoA e doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico). Qualquer um destes medicamentos pode causar miopatia quando administrado isoladamente.

Num ensaio clínico (período de acompanhamento mediano de 3,9 anos) envolvendo doentes com risco elevado de doença cardiovascular e com níveis de C-LDL bem controlado com sinvastatina 40 mg/dia com ou sem ezetimiba 10 mg, não houve um benefício incremental nos resultados cardiovasculares com a adição de doses

modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico). Como tal, os médicos que considerem a utilização da associação terapêutica de sinvastatina com doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico), ou medicamentos contendo niacina, devem ponderar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e proceder a uma cuidadosa monitorização dos doentes para despiste de quaisquer sinais e sintomas de dor, sensibilidade ou fraqueza musculares, em particular durante os primeiros meses após início da terapêutica e ao aumentar a dose de cada um dos medicamentos.

Adicionalmente, neste ensaio, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,24% para doentes de etnia chinesa a tomar sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg em comparação com 1,24% para doentes de etnia chinesa a tomar sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg administrada concomitantemente com ácido nicotínico /laropirant 2000 mg/40 mg de libertação modificada. Embora a única população asiática avaliada neste ensaio clínico tenha sido de etnia chinesa, uma vez que a incidência de miopatia é superior em doentes de etnia chinesa do que em não-chinesa, a administração concomitante de sinvastatina com doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico) não é recomendada em doentes de origem asiática.

O acipimox é estruturalmente relacionado com a niacina. Apesar de o acipimox não ter sido estudado, o risco de efeitos tóxicos musculares poderá ser semelhante ao da niacina.

Efeitos hepáticos

Nos estudos clínicos, ocorreram, num número reduzido de doentes adultos tratados com sinvastatina, aumentos persistentes (para $>3 \times$ LSN) das transaminases séricas. Quando a administração de sinvastatina foi interrompida ou suspensa nestes doentes, os níveis de transaminases baixaram lentamente, de um modo geral, para os níveis anteriores ao tratamento.

Recomenda-se que sejam realizados testes de função hepática antes do início da terapêutica, e posteriormente quando indicado clinicamente. Doentes tratados com uma dose de 80 mg devem fazer um teste adicional antes do início da titulação, 3 meses após a titulação para a dose de 80 mg e periodicamente (p. ex. semestralmente) no primeiro ano de tratamento. Deverá ser dada atenção especial aos doentes que registem aumentos dos níveis das transaminases séricas, e, nestes doentes, os doseamentos deverão ser repetidos de imediato, e depois realizados mais frequentemente. Se os níveis das transaminases séricas mostrarem aumentos progressivos, especialmente se aumentarem para mais de $3 \times$ LSN e forem persistentes, a sinvastatina deverá ser suspensa. Note-se que a ALT pode ter origem muscular. Portanto, uma elevação da ALT e da CK pode indicar miopatia (ver acima Miopatia/Rabdomiólise).

Foram notificados, em pós-comercialização, casos raros de insuficiência hepática fatal e não fatal em doentes a tomar estatinas, incluindo a sinvastatina. Se durante o tratamento com a sinvastatina ocorrerem lesões graves no fígado com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia, interrompa imediatamente a terapêutica. Se não for identificada uma etiologia alternativa, não reinicie o Dislipina.

O medicamento deve ser usado com precaução em doentes que consumam quantidades substanciais de álcool.

Tal como acontece com outros fármacos hipolipemiantes, têm sido referidas elevações moderadas das transaminases séricas ($<3 \times \text{LSN}$) na sequência do tratamento com sinvastatina. Estas alterações surgiram pouco tempo após o início do tratamento com sinvastatina, foram geralmente transitórias, não foram acompanhadas de quaisquer sintomas e não foi necessária a interrupção do tratamento.

Diabetes mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, suplantado pela redução do risco vascular com estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper a terapêutica com estatinas. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC $>30 \text{ kg/m}^2$, triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, incluindo sinvastatina, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatina deve ser interrompida.

População pediátrica

Foi avaliada a segurança e eficácia da sinvastatina, num ensaio clínico controlado, em doentes entre 10-17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, rapazes adolescentes no estadio Tanner II e superior, assim como em raparigas pelo menos com um ano pós-menarca. O perfil de acontecimentos adversos foi, em geral, semelhante entre doentes tratados com sinvastatina e doentes que receberam placebo. Não foram estudadas doses superiores a 40 mg nesta população. Neste estudo controlado, limitado, não foi detetado qualquer efeito no crescimento ou maturação sexual dos rapazes ou raparigas adolescentes, nem qualquer efeito na duração do ciclo menstrual das raparigas. (Ver secções 4.2, 4.8 e 5.1). As adolescentes do sexo feminino devem ser aconselhadas sobre os métodos contraceptivos apropriados durante a

terapêutica com sinvastatina (ver secções 4.3 e 4.6). Em doentes com idade <18 anos, a eficácia e segurança não foi estudada para períodos de tratamento >48 semanas de duração e os efeitos a longo prazo na maturação física, intelectual e sexual são desconhecidos. A sinvastatina não foi estudada em doentes menores de 10 anos de idade nem em crianças pré-puberdade e raparigas pré-menarca.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, com deficiência na lactase ou com malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Interações farmacodinâmicas

Interações com fármacos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, está aumentado durante a administração concomitante com fibratos. Além disso, existe uma interação farmacocinética com gemfibrozil que resulta num aumento dos níveis plasmáticos de sinvastatina (ver a seguir Interações farmacocinéticas e secções 4.3 e 4.4). Quando sinvastatina e fenofibrato são administrados concomitantemente, não há evidência de que o risco de miopatia exceda a soma dos riscos individuais de cada medicamento. Não estão disponíveis dados adequados de farmacovigilância e farmacocinética para outros fibratos. Foram associados casos raros de miopatia/rabdomiólise com a administração concomitante de sinvastatina e doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de niacina (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

As recomendações relativas a prescrição para os medicamentos com interação são resumidas no quadro seguinte (o texto fornece informações adicionais; ver também as secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Interações Medicamentosas Associadas com o Risco Aumentado de Miopatia/Rabdomiólise

Medicamentos com interação	Recomendações de prescrição
Inibidores potentes do CYP3A4, p. ex.: Itraconazol Cetoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibidores da protease do VIH (p. ex. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistato Ciclosporina Danazol Gemfibrozil	Contraindicados com sinvastatina
Outros fibratos (exceto o fenofibrato)	Não exceder 10 mg de sinvastatina por dia
Ácido fusídico	Não recomendado com sinvastatina
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/dia)	Não recomendado com sinvastatina, em doentes de origem asiática
Amiodarona Amlodipina Verapamilo Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Não exceder 20 mg de sinvastatina por dia
Lomitapida	Não exceder 40 mg de sinvastatina por dia em doentes com HFHo
Sumo de toranja	Evitar o sumo de toranja enquanto a sinvastatina estiver a ser tomada

Efeitos de outros medicamentos na sinvastatina

Interações que envolvem inibidores do CYP3A4

A sinvastatina é um substrato do citocromo P450 3A4. Os inibidores potentes do citocromo P450 3A4 aumentam o risco de miopatia e de rabdomiólise através do

aumento da concentração de atividade plasmática inibitória da redutase da HMG-CoA durante a terapêutica com sinvastatina. Estes inibidores incluem itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (p. ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona e medicamentos contendo cobicistato. A administração concomitante de itraconazol resultou num aumento de mais de 10 vezes na exposição à forma ácida da sinvastatina (o metabolito beta-hidroxiácido ativo). A telitromicina causou um aumento de 11 vezes na exposição à forma ácida de sinvastatina.

Está contraindicada a utilização concomitante de sinvastatina com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do VIH (p. ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistato, assim como com gemfibrozil, ciclosporina e danazol (ver secção 4.3). Se o tratamento com inibidores potentes do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em aproximadamente 5 vezes ou mais) for inevitável, a terapêutica com sinvastatina deverá ser interrompida (e considerada a utilização de uma estatina alternativa) durante o tratamento. Deve usar-se de precaução quando se associa a sinvastatina com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: fluconazol, verapamilo ou diltiazem (ver secções 4.2 e 4.4).

Fluconazol

Foram notificados casos raros de rabdomiólise associado à administração concomitante de sinvastatina e fluconazol (ver secção 4.4).

Ciclosporina

O risco de miopatia/rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de ciclosporina com sinvastatina; consequentemente, é contraindicada a toma com ciclosporina (ver secções 4.3 e 4.4). Apesar de o mecanismo não ser totalmente compreendido, a ciclosporina demonstrou aumentar a AUC dos inibidores da redutase da HMG-CoA. O aumento na AUC da forma ácida de sinvastatina deve-se possivelmente, em parte, à inibição do CYP3A4 e/ou OATP1B1.

Danazol

O risco de miopatia e de rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de danazol com sinvastatina; consequentemente, é contraindicada a toma com danazol (ver secções 4.3 e 4.4).

Gemfibrozil

O gemfibrozil aumenta a AUC da forma ácida da sinvastatina em 1,9 vezes, possivelmente devido à inibição da via metabólica de glucuronidação e/ou OATP1B1 (ver secções 4.3 e 4.4). É contraindicada a administração concomitante com gemfibrozil.

Ácido fusídico

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (seja farmacodinâmico, farmacocinético ou ambos) é ainda desconhecido. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes medicados com esta associação. A administração concomitante desta associação pode originar o aumento das concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. Se for necessário o tratamento com ácido fusídico, o tratamento com sinvastatina deverá ser suspenso durante o período de duração do tratamento com ácido fusídico. Ver também a secção 4.4.

Amiodarona

O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de amiodarona com sinvastatina (ver secção 4.4). Num ensaio clínico, foi notificada miopatia em 6 % dos doentes a tomar sinvastatina 80 mg e amiodarona.

Consequentemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente amiodarona.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Verapamilo

O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de verapamilo com 40 mg ou 80 mg de sinvastatina (ver secção 4.4). Num estudo farmacocinético, a administração concomitante de sinvastatina com verapamilo resultou num aumento de 2,3 vezes da exposição à forma ácida da sinvastatina, possivelmente devido, em parte, à inibição do CYP3A4. Consequentemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente verapamilo.

Diltiazem

O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de diltiazem com 80 mg de sinvastatina (ver secção 4.4). Num estudo farmacocinético, a administração concomitante de diltiazem com sinvastatina causou um aumento de 2,7 vezes na exposição à forma ácida de sinvastatina, possivelmente devido à inibição do CYP3A4. Consequentemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente diltiazem.

Amlodipina

Os doentes tratados com amlodipina concomitantemente com sinvastatina têm um risco aumentado de miopatia. Num estudo farmacocinético, a administração concomitante de amlodipina com sinvastatina causou um aumento de 1,6 vezes na exposição à forma ácida de sinvastatina. Consequentemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente amlodipina.

Lomitapida

O risco de miopatia e rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante de lomitapida com sinvastatina (ver secções 4.3 e 4.4). Assim, em doentes

com HFHo, a dose de sinvastatina não pode exceder 40 mg por dia em doentes a receber terapêutica concomitante com lomitapida.

Inibidores moderados do CYP3A4

Os doentes que tomam outros medicamentos com efeito inibitório moderado no CYP3A4 concomitantemente com sinvastatina, particularmente com altas doses de sinvastatina, podem ter um risco aumentado de miopatia (ver secção 4.4).

Inibidores da proteína transportadora OATP1B1

A sinvastatina na sua forma ácida é um substrato da proteína transportadora OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos que são inibidores da proteína transportadora OATP1B1 pode levar a concentrações plasmáticas aumentadas da forma ácida da sinvastatina e a um risco aumentado de miopatia (ver secções 4.3 e 4.4).

Inibidores da Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP)

A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCRP, incluindo medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir, pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de sinvastatina e a risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.4).

Niacina (ácido nicotínico)

Casos raros de miopatia/rabdomiólise têm sido associados à administração concomitante de sinvastatina com doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico). Num estudo farmacocinético, a administração concomitante de uma dose única de 2 g de ácido nicotínico de libertação prolongada com 20 mg de sinvastatina resultou num aumento moderado da AUC da sinvastatina e da sua forma ácida assim como na Cmax das concentrações plasmáticas da forma ácida de sinvastatina.

Sumo de toranja

O sumo de toranja inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de grandes quantidades (mais de 1 litro por dia) de sumo de toranja e sinvastatina resultou num aumento de 7 vezes na exposição à forma ácida da sinvastatina. A ingestão de 240 ml de sumo de toranja de manhã e de sinvastatina à noite, resultou também num aumento de 1,9 vezes. Logo, deve ser evitada a ingestão de sumo de toranja durante o tratamento com sinvastatina.

Colquicina

Existem notificações de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colquicina e sinvastatina, em doentes com compromisso renal. É recomendada a monitorização clínica diligente dos doentes que tomem esta associação.

Rifampicina

Sendo a rifampicina um potente indutor do CYP3A4, os doentes a fazer terapêutica prolongada com rifampicina (p. ex: tratamento da tuberculose) podem apresentar perda

de eficácia da sinvastatina. Num estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, a área sob a curva da concentração plasmática (AUC) para a forma ácida de sinvastatina diminuiu em cerca de 93% com a administração concomitante de rifampicina.

Efeitos da sinvastatina na farmacocinética de outros medicamentos

A sinvastatina não tem um efeito inibidor no citocromo P450 3A4. Logo, não se espera que a sinvastatina afete as concentrações plasmáticas de outras substâncias metabolizadas pelo citocromo P450 3A4.

Anticoagulantes orais

Em dois estudos clínicos, um realizado em voluntários saudáveis e o outro em doentes hipercolesterolémicos, 20-40 mg/dia de sinvastatina, potenciaram ligeiramente o efeito dos anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina registado como Quociente Normalizado Internacional (INR) aumentou de um valor inicial de 1,7 para 1,8 no estudo efetuado em voluntários e de 2,6 para 3,4 no estudo efetuado nos doentes. Foram notificados casos muito raros de aumento do INR. Nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deverá ser determinado antes de iniciar a sinvastatina, e com a frequência necessária durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não ocorrerá alteração significativa no tempo de protrombina. Assim que se registar um tempo de protrombina estável, este poderá ser monitorizado a intervalos geralmente recomendados para doentes que tomam anticoagulantes cumarínicos. Caso se altere a dose ou se interrompa o tratamento com sinvastatina, dever-se-á repetir o mesmo procedimento. A terapêutica com sinvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações do tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Dislipina está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Não foi estabelecida a segurança em mulheres grávidas. Não foram efetuados ensaios clínicos controlados com sinvastatina em mulheres grávidas. Foram recebidas notificações raras de anomalias congénitas após exposição intrauterina a inibidores da redutase da HMG-CoA. Contudo, numa análise de aproximadamente 200 gestações, seguidas prospetivamente, expostas durante o primeiro trimestre a sinvastatina ou a outro fármaco estreitamente relacionado com um inibidor da redutase da HMG-CoA, a incidência de anomalias congénitas foi comparável à observada na população em geral. Este número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento igual ou superior a 2,5 vezes de anomalias congénitas em relação à incidência de base.

Apesar de não haver evidência de que a incidência de anomalias congénitas nos recém-nascidos de doentes a tomar sinvastatina ou outro fármaco estreitamente relacionado com um inibidor da redutase da HMG-CoA difira da observada na população em geral, o tratamento materno com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que

é um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crónico e uma suspensão episódica dos fármacos hipolipemiantes durante a gravidez deverá ter muito pouco impacto no risco a longo prazo associado a hipercolesterolemia primária. Por estas razões, o Dislipina não deve ser usado em mulheres grávidas, a tentar engravidar ou com suspeita de estarem grávidas. O tratamento com sinvastatina deve ser suspenso durante o período da gravidez ou até que se determine que a mulher não está grávida. (Ver secções 4.3 e 5.3).

Amamentação

Não se sabe se a sinvastatina, ou algum dos seus metabolitos, são excretados no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano, e devido ao potencial de reações adversas graves, as mulheres que tomam Dislipina não deverão amamentar os seus filhos (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não há dados de ensaios clínicos disponíveis sobre os efeitos de sinvastatina na fertilidade humana. Sinvastatina não teve efeitos sobre a fertilidade de ratos fêmea e macho (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Dislipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, durante a condução e utilização de máquinas, deve ser tomado em consideração que foram relatadas raramente tonturas na experiência pós-comercialização.

4.8 Efeitos indesejáveis

As frequências das seguintes reações adversas, que foram notificadas durante os estudos clínicos e/ou em fase pós-comercialização, são classificados com base numa avaliação das suas taxas de incidência em ensaios clínicos de grande dimensão, a longo prazo, controlados com placebo, que incluem os estudos HPS e 4S, respetivamente com 20.536 e 4.444 doentes (ver secção 5.1). Para o HPS, apenas foram registados eventos adversos graves assim como mialgia, aumentos das transaminases séricas e da CK. Para o 4S, foram registados todos os eventos adversos abaixo mencionados. Se as taxas de incidência sobre a sinvastatina foram menores ou semelhantes às do placebo nestes ensaios, e se houve eventos semelhantes com razoável nexo de causalidade notificados espontaneamente, estes eventos adversos são classificados como “raros”.

No estudo HPS (ver secção 5.1), que envolveu 20.536 tratados com 40 mg/dia de sinvastatina (n = 10.269) ou com placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre doentes tratados com 40 mg de sinvastatina e doentes tratados com placebo durante os 5 anos de duração média do estudo. As percentagens de interrupção

devidas a efeitos indesejáveis foram comparáveis (4,8 % nos doentes tratados com 40 mg de sinvastatina, em comparação com 5,1 % nos doentes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi <0,1 % em doentes tratados com 40 mg de sinvastatina. O aumento das transaminases (>3 x LSN, confirmada por repetição do teste) ocorreu em 0,21 % (n = 21) dos doentes tratados com 40 mg de sinvastatina, em comparação com 0,09 % (n = 9) dos doentes que receberam placebo.

As frequências das reações adversas são classificadas do seguinte modo: Muito frequentes (>1/10), Frequentes (\geq 1/100, <1/10), Pouco frequentes (\geq 1/1.000, <1/100), Raros (\geq 1/10.000, <1/1.000), Muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático:
Raros: anemia

Doenças do sistema imunitário:
Muito raros: anafilaxia

Doenças do foro psiquiátrico:
Muito raros: insónia
Desconhecido: depressão

Doenças do sistema nervoso:
Raros: cefaleias, parestesias, tonturas, neuropatia periférica
Muito raros: defeito de memória

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:
Desconhecido: doença pulmonar intersticial (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais:
Raros: obstipação, dor abdominal, flatulência, dispepsia, diarreia, náuseas, vómitos, pancreatite

Afeções hepatobiliares:
Raros: hepatite/icterícia
Muito raros: insuficiência hepática fatal e não fatal

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:
Raros: erupção cutânea, prurido, alopecia

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:
Raros: miopatia* (incluindo miosite), rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda (ver secção 4.4), mialgia, câibras musculares

*Num ensaio clínico, a miopatia ocorreu frequentemente em doentes tratados com sinvastatina 80 mg/dia quando comparado com doentes tratados com 20 mg/dia (1,0% vs. 0,02%, respetivamente) (ver secções 4.4 e 4.5).

Desconhecido: tendinopatia, por vezes complicada por rutura; miopatia necrosante imunomediada (IMNM)**

** Foram notificados casos muito raros de uma miopatia necrosante imunomediada (IMNM - immune-mediated necrotizing myopathy), uma miopatia autoimune, durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM caracteriza-se por: fraqueza muscular proximal e elevação da creatinaquinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas; biópsia muscular demonstrativa de miopatia necrosante sem inflamação significativa; melhoria com fármacos imunossuppressores (ver secção 4.4).

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Desconhecido: disfunção erétil

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Raros: astenia

Registou-se, raramente, uma aparente síndrome de hipersensibilidade que incluiu algumas das seguintes manifestações: angioedema, síndrome do tipo lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação aumentada, artrite e artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, afrontamento, dispneia e mal-estar geral.

Exames complementares de diagnóstico:

Raros: aumentos das transaminases séricas (ALT, AST, γ -glutamyl transpeptidase) (ver secção 4.4 Efeitos hepáticos), aumento da fosfatase alcalina; aumento dos níveis séricos de CK (ver secção 4.4).

Foram notificados aumentos nos valores de HbA1c e na glicemia em jejum com estatinas, incluindo a sinvastatina.

Foram notificados, na pós-comercialização, casos raros de insuficiência cognitiva (p. ex., perda de memória, esquecimento, amnésia, defeito de memória, confusão) associados à utilização de estatinas. Estes efeitos cognitivos foram notificados em todas as estatinas, incluindo a sinvastatina. As notificações são geralmente não graves e reversíveis após a interrupção da estatina, com tempos variáveis de aparecimento de sintomas (de 1 dia a anos) e resolução dos sintomas (média de 3 semanas).

Adicionalmente, foram notificados os seguintes efeitos adversos com algumas estatinas:

Distúrbios do sono, incluindo pesadelos

Disfunção sexual

Diabetes mellitus: a frequência irá depender da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum $\geq 5,6$ mmol/l [100,8 mg/dl], IMC >30 kg/m², triglicéridos aumentados, antecedentes de hipertensão).

População pediátrica

Num estudo de 48 semanas envolvendo crianças e adolescentes entre os 10-17 anos de idade (rapazes no estadio Tanner II ou superior e raparigas pelo menos com um ano pós-menarca) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n = 175), o perfil de segurança e tolerabilidade do grupo tratado com sinvastatina foi em geral semelhante ao do grupo que recebeu placebo. Os efeitos a longo prazo na maturação física, intelectual e sexual são desconhecidos. Não existem dados disponíveis suficientes após um ano de tratamento. (Ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Até à data, foram notificados alguns casos de sobredosagem; a dose máxima tomada foi de 3,6 g. Todos os doentes recuperaram sem sequelas. Não existe tratamento específico em caso de sobredosagem. Neste caso, dever-se-ão adotar medidas genéricas sintomáticas e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7- Aparelho Cardiovascular. Antidislipidémicos. Inibidor da redutase da HMG-CoA

Código ATC: C10A A01

Mecanismo de ação

Após a administração oral, a sinvastatina, uma lactona inativa, é hidrolisada no fígado na forma do beta-hidroxiácido ativo correspondente, que tem uma atividade

significativa na inibição da redutase da HMG-CoA (redutase da 3-hidroxi 3-metilglutaril-CoA). Esta enzima catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, um passo inicial e limitante da velocidade de biossíntese do colesterol.

A sinvastatina demonstrou reduzir as concentrações normais ou elevadas de C-LDL. As LDL são formadas por proteínas de muito baixa densidade (VLDL) e são catabolizadas predominantemente pelo recetor de elevada afinidade das LDL. O mecanismo de redução das LDL pela sinvastatina pode envolver a diminuição da concentração do colesterol das VLDL (VLDL-C) e a indução do recetor das LDL, conduzindo a uma diminuição da produção e ao aumento do catabolismo do C-LDL. A apolipoproteína B também diminui substancialmente durante o tratamento com sinvastatina. Além disso, a sinvastatina aumenta moderadamente o C-LDL e reduz os TG plasmáticos. Como resultado destas alterações, os rácios de C- total/C-HDL e de C-LDL/C-HDL estão reduzidos.

Eficácia e segurança clínicas

Risco Elevado de Doença Cardíaca Coronária (DCC) ou Doença Cardíaca Coronária existente

No estudo HPS (Heart Protection Study), os efeitos da terapêutica com sinvastatina foram avaliados em 20.536 doentes (entre 40 e 80 anos de idade), com ou sem hiperlipidemia e com doença cardíaca coronária, outra doença arterial oclusiva ou diabetes mellitus. Neste estudo, 10.269 doentes foram tratados com 40 mg/dia de sinvastatina e 10.267 doentes receberam placebo durante um período médio de 5 anos. No início do estudo, 6.793 doentes (33 %) apresentavam níveis de C-LDL inferiores a 116 mg/dl; 5.063 doentes (25 %) apresentavam valores entre 116 mg/dl e 135 mg/dl; e 8.680 doentes (42 %) apresentavam valores superiores a 135 mg/dl.

O tratamento com 40 mg/dia de sinvastatina, em comparação com o placebo, reduziu significativamente o risco de mortalidade por todas as causas (1328 [12,9 %] para os doentes tratados com sinvastatina versus 1507 [14,7 %] para os doentes que receberam placebo; $p = 0,0003$) devido a uma diminuição de 18 % da taxa de morte por doença cardíaca coronária (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; redução do risco absoluto de 1,2 %). A redução das mortes por causas não-vasculares não foi estatisticamente significativa. A sinvastatina reduziu também em cerca de 27 % ($p < 0,0001$) o risco de acontecimentos coronários major (engloba o parâmetro de avaliação final composto por enfarte do miocárdio não fatal ou morte por doença cardíaca coronária). A sinvastatina reduziu em cerca de 30 % ($p < 0,0001$) a necessidade de procedimentos de revascularização coronária (incluindo bypass das artérias coronárias e angioplastia coronária transluminosa percutânea) e em 16 % ($p = 0,006$) os procedimentos de revascularização periféricos e outros não coronários. A sinvastatina reduziu em cerca de 25 % ($p < 0,0001$) o risco de AVC, atribuível a uma redução de 30 % do AVC isquémico ($p < 0,0001$). Além disso, no subgrupo de doentes com diabetes, sinvastatina reduziu em cerca de 21 % ($p = 0,0293$) o risco de desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de

revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputações dos membros inferiores, ou úlceras da perna. A redução proporcional da taxa de acontecimentos foi semelhante em cada subgrupo de doentes estudados, incluindo os que não tinham doença coronária mas que tinham doença vascular cerebral ou arterial periférica, em homens e mulheres com menos ou mais de 70 anos à data de entrada no estudo, com presença ou ausência de hipertensão, e de salientar, nos que tinham níveis iniciais de colesterol das LDL inferiores a 3,0 mmol/l.

No estudo 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) avaliou-se o efeito, na mortalidade total, da terapêutica com sinvastatina em 4.444 doentes com doença cardíaca coronária e com um colesterol total basal de 212-309 mg/dl (5,5-8 mmol/l). Neste estudo multicêntrico, de distribuição aleatória, em dupla ocultação e controlado por placebo, os doentes com angina ou enfarte do miocárdio (EM) prévio foram tratados com dieta, com o tratamento habitual e com 20-40 mg/dia de sinvastatina (n = 2.221) ou com placebo (n = 2.223) durante um tempo médio de 5,4 anos reduziu o risco de morte em 30 % (redução do risco absoluto de 3,3 %). O risco de morte por doença cardíaca coronária foi reduzido em 42 % (redução do risco absoluto de 3,5 %). A sinvastatina reduziu também em 34 % o risco de ocorrência de acontecimentos coronários major (morte por doença coronária com EM silencioso e não fatal confirmado em hospital). Além disso, a sinvastatina reduziu significativamente o risco de acontecimentos cerebrovasculares fatais e não fatais (acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório) em 28 %. Em relação à mortalidade não cardiovascular, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) avaliou o efeito do tratamento com sinvastatina 80 mg versus 20 mg (acompanhamento mediano de 6,7 anos) relativamente aos Eventos Vasculares Major (EVM; definidos como Doença Cardíaca Coronária fatal, Enfarte do Miocárdio não-fatal, procedimento de revascularização coronário, acidente vascular cerebral fatal ou não-fatal ou procedimento de revascularização periférico) em 12.064 doentes com antecedentes de enfarte de miocárdio. Não houve diferença significativa na incidência de eventos vasculares major entre os dois grupos; sinvastatina 20 mg (n=1553; 25,7%) vs. sinvastatina 80 mg (n=1477; 24,5%); RR 0,94; IC 95%: 0,88 a 1,01. A diferença absoluta no C-LDL entre os dois grupos durante o decurso do estudo foi de $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Os perfis de segurança foram idênticos entre os dois grupos de tratamento exceto a incidência de miopatia que foi de cerca de 1,0% para os doentes a tomar sinvastatina 80 mg em comparação com 0,02% nos doentes a tomar sinvastatina 20 mg. Aproximadamente metade destes casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano do tratamento. A incidência da miopatia durante cada ano de tratamento subsequente foi de aproximadamente 0,1%.

Hipercolesterolemia Primária e Hiperlipidemia Mista

Em estudos que compararam a eficácia e a segurança de 10, 20, 40 e 80 mg sinvastatina diários em doentes com hipercolesterolemia, as reduções médias do C-LDC foram, respetivamente, de 30, 38, 41 e 47 %. Nos estudos realizados em doentes com

hiperlipidemia mista a tomar 40 mg e 80 mg de sinvastatina, as reduções médias nos triglicéridos foram, respetivamente, de 28 e 33 % (placebo: 2 %) e os aumentos médios do C-HDL foram, respetivamente, de 13 e 16 % (placebo: 3 %).

População pediátrica

Num estudo controlado com placebo, em dupla ocultação, 175 doentes (99 rapazes em estadio Tanner II e superior e 76 raparigas com pelo menos um ano pós-menarca), dos 10 aos 17 anos de idade (idade média 14,1 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe), foram distribuídos aleatoriamente para braços de tratamento com sinvastatina ou placebo durante 24 semanas (estudo basal). A inclusão no estudo teve como critérios um valor inicial de C-LDL entre 160 e 400 mg/dl e pelo menos um familiar com o nível de C-LDL >189 mg/dl. A posologia de sinvastatina (uma vez por dia à noite) foi de 10 mg durante as primeiras 8 semanas, 20 mg nas 8 semanas seguintes e 40 mg a partir daí. Numa extensão do estudo de 24 semanas, 144 doentes foram selecionados a continuar a terapêutica e receberem sinvastatina 40 mg ou placebo.

A sinvastatina reduziu significativamente os níveis plasmáticos de C-LDL, TG e Apo B. Os resultados obtidos na extensão às 48 semanas foram comparáveis aos observados no estudo basal. Após 24 semanas de tratamento, o valor médio atingido de C-LDL foi de 124,9 mg/dl (intervalo: 64,0-289,0 mg/dl) no grupo de sinvastatina >40 mg comparado com 207,8 mg/dl (intervalo: 128,0-334,0 mg/dl) no grupo placebo.

Após 24 semanas de tratamento com sinvastatina (com doses crescentes desde 10, 20 até 40 mg diários em intervalos de 8 semanas), a sinvastatina diminuiu a média de C-LDL em 36,8% (placebo: 1,1 % de aumento sobre o valor inicial), Apo B em 32,4 % (placebo: 0,5 %) e os níveis médios de TG em 7,9 % (placebo: 3,2 %) e aumentou os níveis médios de C-HDL em 8,3 % (placebo: 3,6 %). Não são conhecidos os benefícios a longo prazo de sinvastatina em eventos cardiovasculares em crianças com HFHe.

A segurança e eficácia de doses superiores a 40 mg por dia não foram estudadas em crianças com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. A eficácia a longo prazo da terapêutica com sinvastatina desde a infância para a redução da morbilidade e mortalidade na idade adulta não foi estabelecida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A sinvastatina é uma lactona inativa que é rapidamente hidrolisada in vivo no correspondente beta-hidroxiácido, que é um potente inibidor da redutase da HMG-CoA. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a hidrólise no plasma humano é muito baixa.

As propriedades farmacocinéticas foram avaliadas em adultos. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em crianças e adolescentes.

Absorção

No ser humano, a sinvastatina é bem absorvida e sofre uma considerável extração de primeira passagem hepática. A extração no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação da forma ativa. A disponibilização do beta-hidroxiácido para a circulação sistêmica após a administração de uma dose oral de sinvastatina foi inferior a 5 % da dose. A concentração plasmática máxima dos inibidores ativos é atingida aproximadamente 1-2 horas após a administração da sinvastatina. A ingestão concomitante de alimentos não afeta a absorção.

A farmacocinética das doses únicas e múltiplas de sinvastatina revelou que não ocorreu acumulação do medicamento após a administração de doses múltiplas.

Distribuição

A ligação da sinvastatina e do seu metabolito ativo às proteínas é >95 %.

Eliminação

A sinvastatina é um substrato do CYP3A4 (ver secções 4.3 e 4.5). Os principais metabolitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o beta-hidroxiácido e quatro metabolitos ativos adicionais. Após a administração oral de uma dose de sinvastatina radioativa ao ser humano, 13 % da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes, no período de 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes de medicamento absorvido e excretado na bÍlis, assim como medicamento não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabolito beta-hidroxiácido, a sua semivida média foi de 1,9 horas. Na urina, foi excretada uma média de apenas 0,3% da dose IV, como inibidores.

A sinvastatina na sua forma ácida é absorvida ativamente para os hepatócitos pelo transportador OATP1B1.

A sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da BCRP.

Populações Especiais

Polimorfismo SLCO1B1

Portadores do alelo c.521T> C do gene SLCO1B1 têm menor atividade da proteína OATP1B1. A exposição média (AUC) do principal metabolito ativo, sinvastatina na sua forma ácida, é de 120% em portadores heterozigóticos (CT) do alelo C e 221% em portadores homozigóticos (CC) do alelo C em comparação com os doentes com o genótipo mais comum (TT). O alelo C tem uma frequência de 18% na população europeia. Em doentes com o polimorfismo SLCO1B1 existe o risco de uma exposição aumentada à forma ácida da sinvastatina, o que pode levar a um aumento do risco de rabdomiólise (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Segundo estudos convencionais realizados em animais relativamente a farmacodinamia, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade, não existem outros

riscos para o doente para além daqueles esperados tendo em consideração o mecanismo farmacológico. Nas doses máximas toleradas no rato e no coelho, a sinvastatina não produziu malformações fetais e não teve efeitos na fertilidade, na função reprodutora ou no desenvolvimento neonatal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina

Amido pré-gelatinizado

Butil-hidroxianisol (E320)

Ácido ascórbico

Ácido cítrico

Sílica coloidal anidra

Talco

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Citrato de trietilo

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Povidona

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Evitar expor transitoriamente a temperaturas acima de 50°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC/Alumínio.

10 mg: Embalagens de 20 e 60 comprimidos revestidos por película.

20 mg: Embalagens de 20 e 60 comprimidos revestidos por película.

40 mg: Embalagens de 20, 28, 30, 56 e 60 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck, S.A.

Edifício DUO Miraflores

Alameda Fernão Lopes, nº 12, 4º B

1495-190 Algés

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3750197 – 20 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 3750296 – 60 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 3750387 – 20 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 3750486 – 60 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 4275889 – 20 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 4275988 – 28 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 4276085 – 30 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 4791380 – 56 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

N.º de registo: 4791489 – 60 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de abril de 2002 (10 mg e 20 mg)

Data da primeira autorização: 03 de outubro de 2003 (40 mg)

Data da última renovação: 04 de agosto de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2018