

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simvasim 10 10 mg comprimidos revestidos por película

Simvasim 20 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Simvasim 10 contém 10 mg de sinvastatina.

Cada comprimido de Simvasim 20 contém 20 mg de sinvastatina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Lactose monohidratada - 65,73 mg e 131,46 mg, respetivamente.

Butil-hidroxianisol (E320) - 0,02 mg e 0,04 mg , respetivamente.

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 (ex. exercício físico, perda de peso) seja inadequada.

Tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica como adjuvante da dieta e outros tratamentos hipolipemiantes (ex. LDL-afereze) 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

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.

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 Simvasim. A dose inicial habitual é de 10-20 mg/dia administrados em dose única à noite. Os doentes que necessitem de uma grande redução do 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 recomendada é de 40 mg/dia de sinvastatina tomado à noite, ou de 80 mg/dia, divididos por 3 administrações, duas diurnas de 20 mg e uma de 40 mg à noite. Simvasim deve ser usado como um adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (p.ex., LDL-afereze) neste grupo de doentes, ou só por si, quando não estiverem disponíveis tais terapêuticas.

Prevenção cardiovascular

A dose habitual de sinvastatina 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

Simvasim 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 ciclosporina, gemfibrozil, outros fibratos (exceto o fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina concomitantemente com sinvastatina, a dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg/dia. Em doentes a tomar amiodarona ou verapamil concomitantemente com sinvastatina, a dose de sinvastatina não deverá exceder 20 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Posologia na insuficiência renal

Não deverá ser necessária uma modificação da posologia em doentes com insuficiência renal moderada. Nos doentes com insuficiência 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.

Uso nos idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico.

Uso nas crianças e nos adolescentes

A eficácia e segurança da utilização em crianças não foram estabelecidas.

Consequentemente, a sinvastatina não é recomendada para uso pediátrico.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- 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 (ex. itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease do VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona) (ver secção 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, elevações de creatina quinase (CK) mais de dez vezes superiores ao 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.

O risco de miopatia/rabdomiólise depende da dose. Em estudos clínicos, nos quais os doentes foram cuidadosamente monitorizados e foram excluídos alguns dos fármacos que interagem, a incidência foi de aproximadamente 0,03% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e de 0,4%, com 80 mg.

Medição da creatina quinase

A creatina quinase (CK) não deverá ser medida após o 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 ($> 5 \times$ 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 avisados 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 da terapêutica com sinvastatina, para estabelecer um valor de referência basal, nas seguintes situações:

- Idosos (idade > 70 anos);
- Disfunção renal;
- Hipotireoidismo não controlado;
- História pessoal ou familiar de alterações musculares hereditárias;
- História prévia 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 produto diferente dessa classe deverá ser iniciado com precaução. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados (> 5 x LSN), o tratamento não deverá ser iniciado.

Durante o tratamento

Se ocorrer dor, fraqueza ou câibras musculares durante o tratamento com sinvastatina, os níveis de CK devem ser medidos. Se estes níveis estiverem significativamente elevados (> 5 x 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 x LSN, deverá ser considerada a descontinuação do tratamento. Se houver suspeita de miopatia por qualquer outra razão, o tratamento deve ser descontinuado.

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 desde que seja efetuada uma monitorização cuidadosa.

A terapêutica com sinvastatina deve ser temporariamente interrompida durante alguns dias antes de 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, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH, nefazodona), assim como com gemfibrozil, ciclosporina e danazol (ver secção 4.2).

O risco de miopatia e rabdomiólise está também aumentado pelo uso concomitante de outros fibratos, doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina ou pelo uso concomitante

de amiodarona ou verapamil com doses mais elevadas de sinvastatina (ver secções 4.2 e 4.5). Ocorre também um ligeiro aumento do risco quando o diltiazem é usado com sinvastatina 80 mg.

Consequentemente, no que diz respeito aos inibidores do CYP3A4, a utilização concomitante de sinvastatina com itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease do VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5). Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, a terapêutica com sinvastatina tem que ser interrompida durante o tratamento. Além disso, deve ter-se precaução quando se associa a sinvastatina com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: ciclosporina, verapamil, diltiazem (ver secções 4.2 e 4.5). Deve ser evitada a ingestão concomitante de sumo de toranja e de sinvastatina.

A dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente ciclosporina, gemfibrozil ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina. A utilização de sinvastatina em associação com gemfibrozil deve ser evitada, exceto quando for provável que os benefícios superem os riscos aumentados desta associação medicamentosa. Os benefícios da associação de 10 mg de sinvastatina por dia a outros fibratos (exceto o fenofibrato), niacina ou ciclosporina devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos potenciais destas associações (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve ter-se precaução ao prescrever fenofibrato com sinvastatina, uma vez que qualquer um destes medicamentos administrados isoladamente pode causar miopatia.

Deve ser evitada a utilização combinada de sinvastatina em doses superiores a 20 mg por dia com amiodarona ou verapamil, exceto se for provável que o benefício clínico supere o risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.5).

Função reduzida das proteínas de transporte

A função reduzida das proteínas transportadoras hepáticas OATP pode aumentar a exposição sistémica da sinvastatina e o risco de miopatia e rabdomiólise. A função reduzida pode ocorrer como resultado da inibição pela interação de medicamentos (por exemplo 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 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 homocigóticos 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 heterocigóticos 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.

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 (por 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.

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

Tal como acontece com outros agentes hipolipemiantes, têm sido referidas elevações moderadas das transaminases séricas ($< 3 \times$ 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.

Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos raros de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, 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.

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 das

estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper a terapêutica. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC>30Kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

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

Excipientes

Simvasim contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou com má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 e niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/dia). Além disso, existe uma interação farmacocinética com gemfibrozil que resulta num aumento dos níveis plasmáticos de sinvastatina (ver Interações farmacocinéticas e secções 4.2 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.

Interações farmacocinéticas

Efeito de outros medicamentos na sinvastatina

Interações que envolvem o 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 inibidora plasmática da redutase da HMG-CoA durante a terapêutica com sinvastatina. Estes inibidores incluem itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH e nefazodona. A administração concomitante de itraconazol resultou num aumento de mais de 10 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina (o metabolito beta-hidróxiácido

ativo). A telitromicina causou um aumento de 11 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina.

Consequentemente, está contraindicada a utilização concomitante de sinvastatina com itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease do VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona. Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, a terapêutica com sinvastatina deverá ser interrompida durante o tratamento. Deve ter-se precaução quando se associa a sinvastatina com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: ciclosporina, verapamil, diltiazem (ver secções 4.2 e 4.4).

Ciclosporina

O risco de miopatia/rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de ciclosporina, particularmente com doses mais elevadas de sinvastatina (ver secções 4.2 e 4.4). Consequentemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente ciclosporina. Apesar de o mecanismo não ser totalmente compreendido, a ciclosporina aumenta a AUC do ácido da sinvastatina, possivelmente devido, em parte, à inibição do CYP3A4.

Gemfibrozil

O gemfibrozil aumenta a AUC do ácido da sinvastatina em 1,9 vezes, possivelmente devido à inibição da via metabólica de glucoronidação (ver secções 4.2 e 4.4).

Amiodarona e verapamil

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

Uma análise dos ensaios clínicos disponíveis mostrou uma incidência de miopatia de aproximadamente 1 % em doentes a tomar 40 mg ou 80 mg de sinvastatina e verapamil. Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante com verapamil resultou num aumento de 2,3 vezes da exposição ao ácido 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 amiodarona ou verapamil, exceto se for provável que o benefício clínico ultrapasse o risco aumentado de miopatia e rabdomiólise.

Diltiazem

Uma análise dos ensaios clínicos disponíveis mostrou uma incidência de miopatia de 1 % em doentes a tomar 80 mg de sinvastatina e diltiazem. O risco de miopatia em doentes a tomar 40 mg de sinvastatina não foi aumentado pelo uso concomitante de diltiazem (ver secção 4.4). Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante de diltiazem causou um aumento de 2,7 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina possivelmente devido à inibição do CYP3A4. Consequentemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente

diltiazem, exceto se for provável que o benefício clínico ultrapasse o risco aumentado de miopatia e rabdomiólise.

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 ao ácido 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.

Anticoagulantes orais

Em dois estudos clínicos, um realizado em voluntários saudáveis e o outro em doentes hipercolesterolémicos, 20-40 mg/dia de sinvastatina, potenciaram modestamente o efeito dos anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina registado como Razão Normalizada 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 relatados casos muito raros de aumento da 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.

Efeitos da sinvastatina na farmacocinética de outros medicamentos

A sinvastatina não tem um efeito inibidor no citocromo P50 3A4. Logo, não se espera que a sinvastatina afete as concentrações plasmáticas de outras substâncias metabolizadas pelo citocromo P450 3A4.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Simvasim 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 recebidos relatos raros de anomalias congénitas após exposição intrauterina a inibidores da redutase da HMG-CoA. Contudo, numa análise de aproximadamente 200 gestações, seguidas prospectivamente, expostas durante o primeiro trimestre à 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, a sinvastatina não deve ser usada 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 secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se a sinvastatina, ou algum dos seus metabolitos, é excretada 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 Simvasim não deverão amamentar os seus filhos (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Simvasim 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 dos seguintes acontecimentos adversos, que foram relatados durante os estudos clínicos e/ou na 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 (Heart Protection Study) e 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), respetivamente com, 20.536 e 4.444 doentes (ver secção 5.1). Para o HPS, os únicos acontecimentos adversos graves registados foram mialgia, aumentos das transaminases séricas e da CK. Para o 4S, foram registados todos os acontecimentos adversos abaixo mencionados. Se as taxas de incidência sobre a sinvastatina foram menores ou semelhantes às do placebo nestes ensaios, e se houve acontecimentos semelhantes com razoável nexo de causalidade relatados espontaneamente, estes acontecimentos 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 colaterais 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 de acontecimentos adversos são classificadas do seguinte modo: Muito frequentes (> 1/10), Frequentes (= 1/100, < 1/10), Pouco frequentes (\geq 1/1000, < 1/100), Raros (= 1/10.000, < 1/1000), Muito raros (< 1/10.000) incluindo relatos isolados.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Raros: anemia.

Doenças do sistema nervoso:

Raros: cefaleias, parestesias, tonturas, neuropatia periférica.

Doenças gastrointestinais:

Raros: obstipação, dor abdominal, flatulência, dispepsia, diarreia, náuseas, vômitos, pancreatite.

Afeções hepatobiliares:

Raros: hepatite/icterícia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raros: exantema, prurido, alopecia.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Raros: miopatia, rhabdomiólise (ver secção 4.4), mialgia, câibras musculares.

Frequência desconhecida: miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4).

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Raros: astenia

Registou-se, raramente, um 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, rubor, dispneia e mal-estar.

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).

Efeitos de classe:

Distúrbios do sono, incluindo insónia e pesadelos

Perda de memória

Disfunção sexual

Depressão

Casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4)

Diabetes mellitus: a frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 Kg/m², triglicéridos aumentados, história de hipertensão).

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, código ATC: C10AA01

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-HDL e reduz os TG plasmáticos. Como resultado destas alterações, os rácios de C- total/C-HDL e de C-LDL/C-HDL estão reduzidos.

Risco Elevado de Doença Coronária (DC) ou Doença Coronária

No estudo HPS, avaliaram-se os efeitos da terapêutica com sinvastatina em 20.536 doentes (entre 40 e 80 anos de idade), com ou sem hiperlipidemia e com doença 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 (1.328 (12,9 %) para os doentes tratados com sinvastatina versus 1.507 (14,7 %) para os doentes que receberam placebo; $p = 0,0003$) devido a uma diminuição de 18 % das mortes por doença 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 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, a sinvastatina reduziu em cerca de 21 % ($p = 0,0293$) o risco de desenvolvimento de complicações macro vasculares, 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 avaliou-se o efeito, na mortalidade total, da terapêutica com sinvastatina em 4.444 doentes com doença 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 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.

Hipercolesterolemia Primária e Hiperlipidemia Mista

Em estudos que compararam a eficácia e a segurança de 10, 20, 40 e 80 mg de 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 %).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

No homem, 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 sistémica 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 Homem, 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 de 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 é captada activamente para os hepatócitos pelo transportador OATP1B1.

Populações especiais

Portadores do alelo c.521T > C do gene SLCO1B1 têm menor atividade da proteína OATP1B1. A exposição média (AUC) do principal metabolito ativo, sinvastatina 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 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: lactose monohidratada, butil-hidroxianisol (E320), ácido ascórbico, ácido cítrico anidro, celulose microcristalina, amido pré-gelificado, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra e talco.

Revestimento: hipromelose, dióxido de titânio (E171), talco, citrato de trietilo, povidona K30, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC/Alumínio.

Embalagens de 20 e 60 comprimidos doseados a 10 mg de sinvastatina.

Embalagens de 20 e 60 comprimidos doseados a 20 mg de sinvastatina.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BLUEMED Unipessoal, Lda

Rua Poeta Adriano Correia de Oliveira, 233

4510-698 Fânzeres - Portugal

Telefone: 224801529

www.bluedmed.pt

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

Simvasim 10 10 mg comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3521697 - 20 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 3521796 - 60 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister PVC/PVDC/Alu

Simvasim 20 20 mg comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3521895 - 20 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 3521994 - 60 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister PVC/PVDC/Alu

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

Data da primeira autorização: 02 de abril de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM
14-08-2016
INFARMED