

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

JABASTATINA 10 mg comprimidos revestidos por película

JABASTATINA 20 mg comprimidos revestidos por película

JABASTATINA 40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Componentes: Quantidade por comprimido

Substância activa:

sinvastatina	10 mg	20 mg	40 mg
--------------	-------	-------	-------

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada - 65,73 mg, 131,46 mg e 262,92 mg, nas dosagens de 10 mg, 20 mg e 40 mg, respectivamente.

Lista completa de excipientes, ver secção ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Doença Coronária

Na doença coronária a sinvastatina está indicada para:

Redução de risco de morte.

Redução do risco de morte por doença coronária e de enfarte do miocárdio não fatal.

Redução do risco de acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório (AIT).

Redução do risco de intervenção por processos de revascularização miocárdica (bypass das artérias coronárias e angioplastia coronária transluminosa percutânea).

Retardamento da progressão da aterosclerose coronária, incluindo redução do desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais.

Hiperlipidémia

A sinvastatina está indicada, conjuntamente com dieta, para redução dos níveis elevados do colesterol total, do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade - LDL, da apolipoproteína B e dos triglicéridos em doentes com hipercolesterolemia primária, hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hiperlipidémia mista (combinada) quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas isoladas se mostraram insuficientes. A sinvastatina aumenta o colesterol das

lipoproteínas de alta densidade - HDL e, conseqüentemente, baixa as razões entre colesterol das LDL/HDL e do colesterol total/HDL.

A sinvastatina também está indicada, conjuntamente com a dieta e outras medidas não dietéticas, para a diminuição de níveis elevados de colesterol total, colesterol das LDL e apolipoproteína B em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta àquelas medidas é insuficiente.

4.2 Posologia e modo de administração

O doente deverá ser submetido a uma dieta padrão diminuidora do colesterol antes de tomar a sinvastatina e deverá continuar com esta dieta durante o tratamento com JABASTATINA.

Hiperlipidémia

A dose inicial usualmente recomendada é de 10 mg, em toma única, com a refeição da noite. Os ajustamentos da posologia, quando necessários, deverão ser efetuados a intervalos não inferiores a 4 semanas, até uma dose máxima de 80 mg diários, dados em toma única à noite.

Deverá considerar-se a redução da posologia da sinvastatina, se os níveis de colesterol das LDL caírem para valores abaixo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) ou se os níveis de colesterol total sérico caírem abaixo de 140 mg/dl (3,6 mmol/l).

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Com base nos resultados dum estudo clínico controlado, a posologia recomendada para doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 40 mg diários de Sinvastatina tomada à noite, ou de 80 mg por dia, divididos por três administrações, duas diurnas de 20 mg e uma de 40 mg à noite.

A sinvastatina deve ser usada como um aditivo a outros tratamentos hipolipemiantes (p. ex., LDL - aferese), neste grupo de doentes, ou só por si, quando não são acessíveis tais terapêuticas.

Doença Coronária

Em caso de doença coronária, os doentes poderão começar com uma dose de 20 mg por dia, em toma única, com a refeição da noite. Os ajustamentos da posologia, quando necessários, deverão ser efetuados de acordo com o especificado atrás (ver secção 4.2. Posologia e modo de administração, Hiperlipidémia).

Terapêutica Concomitante

A sinvastatina é eficaz isoladamente ou em combinação com sequestrantes dos ácidos biliares. Nos doentes sob terapêutica concomitante com ciclosporina, fibratos ou niacina e sinvastatina, a dose máxima recomendada é de 10 mg por dia (Ver secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização, Efeitos Musculares).

Posologia na insuficiência renal

Dado que a sinvastatina não sofre excreção renal significativa, não deverá ser necessária uma modificação da dose nos doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

Nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min.), as doses acima de 10 mg por dia deverão ser consideradas com muito cuidado e, se

necessário, instituídas com precaução (ver 5. Propriedades farmacológicas e farmacocinéticas).

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.

Terapêutica concomitante com mibefradil, um bloqueador dos canais de cálcio da classe do tetralol (ver também secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização e secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação.

Gravidez e aleitamento (ver também secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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.

Miopatia/rabdomiólise

A sinvastatina, tal como os outros inibidores da redutase da HMG-CoA provoca ocasionalmente miopatia, que se manifesta como dor muscular, sensibilidade ou fraqueza, associada a grandes elevações de creatinaquinase (CK) (mais de 10 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 raramente casos de morte. O risco de miopatia é aumentado pelos elevados níveis plasmáticos de atividade inibidora da redutase da HMG-CoA.

O risco de miopatia/rabdomiólise está aumentado pela utilização concomitante de sinvastatina com os seguintes fármacos:

Inibidores potentes do CYP3A4: ciclosporina, mibefradil, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do VIH, ou nefazodona, particularmente com doses mais elevadas de sinvastatina (ver a seguir, secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação, Interações do CYP3A4; secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Fármacos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente:

Gemfibrozil, outros fibratos, ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina, particularmente com doses mais elevadas de sinvastatina (ver a seguir secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação, Interações com fármacos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente; secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Outros fármacos: amiodarona ou verapamil, mas não outros bloqueadores dos canais de cálcio, com doses elevadas de sinvastatina (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação, Outras interações medicamentosas).

Num estudo clínico em curso, foi relatada miopatia em 6% dos doentes a tomar 80 mg de sinvastatina e amiodarona. Atendendo a que, em estudos clínicos, o uso concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio com sinvastatina foi substancial e muito superior ao uso de qualquer um dos fármacos com interação atrás enumerados, é possível calcular a incidência: 4 de 635 doentes a tomar verapamil concomitantemente com sinvastatina em estudos clínicos tiveram miopatia (0,63%). Em comparação, nos mesmos estudos a miopatia ocorreu em 2 de 2.343 doentes a tomar diltiazem com sinvastatina (0,085%) e em 1 de 1.046 doentes (0,096%) a tomar amlodipina. Em doentes a tomar sinvastatina sem qualquer um destes bloqueadores dos canais de cálcio, a incidência de miopatia foi de 13 em 21.224 doentes (0,061%).

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.

Consequentemente:

Deve ser evitada a utilização concomitante de sinvastatina com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do VIH ou nefazodona. Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina ou claritromicina for inevitável, a terapêutica com sinvastatina deverá ser interrompida durante o tratamento. É contraindicada a utilização concomitante de mibefradil com sinvastatina. Deve ser evitado o uso concomitante com outros medicamentos que se conhece terem um efeito inibidor significativo no CYP3A4 em doses terapêuticas, exceto quando o benefício da terapêutica associada supera o risco aumentado.

A dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente ciclosporina, gemfibrozil, outros fibratos ou doses hipolipemiantes ($\geq 1\text{g/dia}$) de niacina. A utilização de sinvastatina em associação com fibratos ou niacina deve ser evitada exceto quando for provável que o benefício ou as alterações dos níveis lipídicos superem o risco aumentado desta associação medicamentosa. A associação destes fármacos à sinvastatina origina normalmente uma pequena redução adicional do colesterol das LDL, mas podem-se obter reduções adicionais dos triglicéridos e aumentos adicionais do colesterol da HDL. Em estudos clínicos pequenos de curta duração, cuidadosamente monitorizados, usaram-se associações de fibratos ou niacina com doses baixas de sinvastatina, sem que ocorresse miopatia.

A dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente amiodarona ou verapamil. A utilização de sinvastatina em doses superiores a 20 mg por dia, em associação com amiodarona ou verapamil deve ser evitada exceto quando for provável que o benefício clínico supere o risco aumentado de miopatia.

Todos os doentes a iniciar terapêutica com sinvastatina, ou cuja dose de sinvastatina esteja a ser aumentada, devem ser advertidos sobre o risco de miopatia e aconselhados a relatar de imediato qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular de que não conheçam a origem. Nos doentes que apresentem estes sintomas, deverá ser determinado o nível de creatinaquinase (CK). A terapêutica com sinvastatina deve ser interrompida imediatamente se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia. A presença destes sintomas, e um nível de CK > 10 vezes o limite

superior da normalidade é indicador de miopatia. Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diariamente, mesmo que o aumento do nível da CK seja menos significativo, deve considerar-se a suspensão do tratamento. Na maioria dos casos, nos doentes em que a terapêutica foi imediatamente interrompida, os sintomas musculares e os aumentos da CK desapareceram.

Podem considerar-se determinações periódicas da CK em doentes a iniciar terapêutica com sinvastatina, ou em que a dose esteja a ser aumentada, mas não há garantia de que essa monitorização evite a ocorrência de miopatia. Os níveis de CK não deverão ser determinados após exercício vigoroso ou na presença de qualquer outra causa plausível de aumento de CK uma vez que a interpretação dos valores se torna difícil.

Muitos dos doentes que desenvolveram rabdomiólise durante a terapêutica com sinvastatina, tinham tido história clínica complicada, incluindo insuficiência renal, normalmente como consequência de diabetes mellitus de longa existência. Estes doentes devem ser alvo de monitorização mais cuidadosa. A terapêutica com sinvastatina deve ser temporariamente interrompida durante uns dias antes de cirurgia major electiva e se ocorrerem doenças preocupantes, quer cirúrgicas, quer médicas.

Os médicos devem usar de precaução ao prescrever estatinas a doentes com história prévia de miopatia secundária à administração de uma estatina ou um fibrato, assim como àqueles que tenham doenças subjacentes, os quais podem apresentar uma predisposição independente para desenvolver rabdomiólise (por exemplo, doentes com hipotireoidismo por tratar, história pessoal ou familiar de miopatia hereditária ou alcoolismo). Nestas situações, deve ponderar-se o risco do tratamento versus o possível benefício. Estes doentes devem ser alvo de monitorização mais cuidadosa.

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 são portadores do genótipo c.521T>C do SLC01B1.

Os doentes portadores do alelo genético do SLC01B1 (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.

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.

EFEITOS HEPÁTICOS

Nos estudos clínicos, ocorreram, num número reduzido de doentes adultos medicados com sinvastatina, aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas (até mais de três vezes o LSN). Quando o fármaco foi interrompido ou suspenso nestes doentes, os níveis de transaminases baixaram, na generalidade, lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados com a ocorrência de icterícia ou outros sintomas ou sinais clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns destes doentes tinham testes de função hepática (TFH) alterados antes da terapêutica com sinvastatina e/ou consumiam quantidades substanciais de álcool.

No estudo 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) o número de doentes com mais do que uma elevação das transaminases até mais do que 3x o LSN, durante o período em que decorreu o estudo, não foi significativamente diferente entre os grupos que receberam tratamento com sinvastatina e com o placebo (14 [0,7 %] vs. 12 [0,6 %]). A frequência de ocorrência de elevações isoladas de SGPT (ALT) até mais que 3x o LSN foi significativamente maior durante o primeiro ano do estudo no grupo da sinvastatina (20 vs. 8, p=0,023) não se mantendo essa frequência daí em diante. A elevação das transaminases levou à interrupção da terapêutica em 8 doentes do grupo da sinvastatina (n=2221) e em 5 doentes do grupo placebo (n=2223). No estudo 4S, dos 1986 doentes tratados com sinvastatina, que tinham inicialmente testes da função hepática normais, apenas 8 (0,4 %) tiveram elevações consecutivas nos testes da função hepática até mais de 3 vezes o LSN e/ou interromperam a terapêutica devido à elevação das transaminases durante os 5,4 anos (mediana de acompanhamento) do estudo. Todos os doentes deste estudo receberam uma dose inicial de 20 mg; 37 % dos doentes tiveram uma titulação da dose para 40 mg.

Em 2 estudos clínicos controlados que envolveram 1105 doentes, durante 6 meses a incidência da elevação das transaminases hepáticas persistentes, considerada relacionada com o medicamento, foi de 0,7% e 1,8%, com doses de 40 e 80 mg, respectivamente.

No estudo HPS, que envolveu 20.536 doentes distribuídos aleatoriamente para 40 mg por dia de sinvastatina ou para placebo, a incidência de transaminases elevadas (mais que 3x o LSN, confirmada por repetição do teste) foi de 0,21% (n=21) para os doentes tratados com sinvastatina e de 0,09% (n=9) para os doentes tratados com placebo.

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 antes do início do tratamento, 3 meses após o início do tratamento com a dose de 80 mg e periodicamente (por ex. semestralmente) no primeiro ano de tratamento. Deverá ser dada atenção especial aos doentes que desenvolveram aumento dos níveis das transaminases, e nestes doentes, os doseamentos deverão ser repetidos a curto prazo e depois realizados

mais frequentemente. Se os níveis das transaminases séricas mostrarem aumentos progressivos, especialmente se aumentarem para mais de três vezes o LSN e forem persistentes, o fármaco deverá ser suspenso.

O fármaco deverá ser usado com precaução nos doentes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou tenham antecedentes de doença hepática. São contra-indicações para o uso de sinvastatina, a doença hepática activa ou elevações inexplicadas das transaminases.

Tal como com outros agentes redutores dos lípidos, têm sido referidas elevações moderadas das transaminases séricas (menos de três vezes o limite superior do normal) durante o tratamento com sinvastatina. Estas alterações surgiram após o início do tratamento com sinvastatina, foram geralmente transitórias, não foram acompanhadas de quaisquer sintomas e não foi necessária a interrupção do tratamento.

EXAMES OFTALMOLÓGICOS

É de esperar, com o tempo, uma prevalência de opacidades do cristalino como resultado do envelhecimento, na ausência de qualquer tratamento farmacológico. Os dados actualmente disponíveis, decorrentes de ensaios clínicos, não indicam efeitos adversos da sinvastatina no cristalino humano.

USO EM PEDIATRIA

Não foram realizados estudos para estabelecer a segurança e a eficácia na criança.

De momento, Jabastatina não é recomendado para uso pediátrico.

IDOSOS

Nos doentes com idade superior a 65 anos, que receberam sinvastatina, em estudos clínicos controlados, a eficácia, avaliada pela redução dos níveis de colesterol total e das LDL, mostrou ser semelhante à de toda a população estudada, e não há aumento aparente da frequência de efeitos colaterais clínicos ou laboratoriais.

Jabastatina contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações do CYP3A4

A sinvastatina é metabolizada pelo CYP3A4 mas não tem atividade inibidora do CYP3A4, logo, não é esperado que afete as concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4. Os inibidores potentes do CYP3A4 (a seguir indicados) aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação de sinvastatina:

Mibefradil

Itraconazol

Cetoconazol

Eritromicina

Claritromicina

Inibidores da protease do VIH

Nefazodona
Ciclosporina

Ver secção 4.3 Contraindicações, secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, Miopatia/Rabdomiólise e secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Interações com fármacos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente

O risco de miopatia está também aumentado pelos seguintes fármacos hipolipemiantes que não são inibidores potentes do CYP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente:

Gemfibrozil
Outros fibratos
Niacina (ácido nicotínico) ($\geq 1\text{g/dia}$)

Ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, Miopatia/Rabdomiólise

Outras interações medicamentosas

Amiodarona ou Verapamil: O risco de miopatia/rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de amiodarona ou verapamil, mas não por outros bloqueadores dos canais de cálcio que não o verapamil (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, Miopatia/Rabdomiólise).

Outras interações

O sumo de toranja contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e pode aumentar os níveis plasmáticos de fármacos metabolizados pelo CYP3A4. O efeito de um consumo normal (um copo de 250 ml por dia) é mínimo (aumento de 13% na atividade inibidora da redutase da HMG-CoA plasmática ativa, medida pela área sob a curva concentração-tempo) e não tem relevância clínica. No entanto, quantidades muito elevadas (mais de um litro por dia) aumentam significativamente o nível plasmático da atividade inibidora da redutase da HMG-CoA durante o tratamento com sinvastatina, devendo ser evitadas (ver secção 4.4 Advertências e Precauções especiais de utilização, Miopatia/Rabdomiólise).

Derivados cumarínicos

Em dois estudos clínicos, um realizado em voluntários saudáveis e o outro em doentes hipercolesterolémicos, a sinvastatina, 20-40 mg/dia, potenciou moderadamente o efeito dos anticoagulantes cumarínicos; o tempo de protrombina (registado como Razão Normalizada Internacional ou RNI) aumentou de 1,7 para 1,8 no estudo efetuado em voluntários, e de 2,6 para 3, 4 no estudo efetuado nos doentes.

Nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deverá ser determinado antes de iniciar a sinvastatina, e, frequentemente, durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não ocorrerá nenhuma 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 de sinvastatina, ou se interrompa o tratamento, 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

A sinvastatina está contraindicada na gravidez.

Não foi estabelecida a segurança em mulheres grávidas. Não foram efetuados estudos 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 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 o aumento 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 episódica suspensão dos fármacos diminuidores de lípidos durante a gravidez deverá ter muito pouco impacto no risco associado a hipercolesterolemia primária. Por estas razões, a sinvastatina não deve ser usado em mulheres grávidas, a tentar engravidar ou com suspeita de estarem grávidas.

Aleitamento

Não se sabe se a sinvastatina, ou alguns dos seus metabolitos, é excretada no leite humano. Porque muitos fármacos são excretados no leite humano, e devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes, as mulheres que tomam sinvastatina não deverão amamentar os seus filhos (ver secção 4.3. Contraindicações).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A sinvastatina não altera a capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Efeitos de classe:

- Distúrbios do sono, incluindo insónia e pesadelos
- Perda de memória
- Disfunção sexual

- 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)
- Depressão
- Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos controlados, menos de 2 % dos doentes interromperam a medicação devido a efeitos colaterais atribuíveis à sinvastatina.

Nos estudos clínicos controlados, efetuados antes da comercialização, os efeitos colaterais considerados possível, provável ou definitivamente relacionados com o fármaco, que ocorreram com uma frequência igual ou superior a 1 %, foram: dor abdominal, obstipação e flatulência. Outros efeitos colaterais que ocorreram em 0, 5 a 0, 9 % dos doentes foram astenia e cefaleias.

Foi raramente descrita miopatia.

No estudo HPS (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas), que envolveu 20.536 doentes distribuídos aleatoriamente para 40 mg por dia de sinvastatina (n=10.269) ou para placebo (n=10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre doentes tratados com sinvastatina e doentes tratados com placebo durante os 5,3 anos (média) do estudo. Neste mega-estudo foram registados os efeitos adversos graves e as interrupções da terapêutica devidas a quaisquer efeitos adversos. As percentagens de interrupção devidas a efeitos colaterais foram comparáveis (4,8% nos doentes tratados com sinvastatina, em comparação com 5,1% nos doentes tratados com placebo). A incidência de miopatia foi <0,1% em doentes tratados com sinvastatina. A elevação das transaminases (mais que 3x o LSN, confirmada por repetição do teste) foi de 0,21% (n=21) para os doentes tratados com sinvastatina e de 0,09% (n=9) para os doentes tratados com placebo.

No estudo 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (ver secção 5 Propriedades farmacológicas e farmacocinéticas) que envolveu 4444 doentes tratados com 20-40 mg de Sinvastatina por dia (n=2221), ou com placebo (n=2223), os perfis de segurança e tolerabilidade foram comparáveis nos grupos de tratamento, durante os 5, 4 anos (média) do estudo.

Nos estudos clínicos não controlados ou após a comercialização, registaram-se os seguintes efeitos colaterais adicionais:

Náuseas, diarreia, exantema, dispepsia, prurido, alopecia, tonturas, câibras musculares, mialgia, pancreatite, parestesia, neuropatia periférica, vômitos e anemia.

Raramente ocorreu rabdomiólise e hepatite/icterícia.

Registou-se, raramente, uma síndrome de hipersensibilidade aparente que incluía as seguintes características: angioedema, síndrome do tipo lúpus, polimialgia reumática, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação aumentada, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor, dispneia e mal-estar.

Resultados laboratoriais

Foram referidos raramente aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas. Registaram-se também aumentos na fosfatase alcalina e na γ -glutamyl transpeptidase. As anomalias nos testes da função hepática têm sido, geralmente, ligeiras e transitórias. Têm sido registados aumentos dos níveis de creatinaquinase (CK) derivada do músculo esquelético (ver secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

4.9 Sobredosagem

Registaram-se alguns casos de sobredosagem. Nenhum doente teve quaisquer sintomas específicos, e todos recuperaram sem sequelas. A dose máxima tomada foi de 450 mg. Dever-se-ão adoptar medidas gerais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 3.7 – Aparelho cardiovascular. Antidislipidémicos

Código ATC: C 10A AO1

A Sinvastatina é um fármaco hipolipemiante, derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

Após a administração oral, a Sinvastatina, que é uma lactonainativa, é hidrolisada no beta-hidroxi-ácido correspondente. Este é o principal metabolito e é um inibidor da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), uma enzima que cataliza um passo inicial e limitante da biossíntese do colesterol. Como resultado, a Sinvastatina reduz as concentrações do colesterol plasmático total, das LDL e das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Adicionalmente, a Sinvastatina aumenta moderadamente o colesterol das HDL e reduz os triglicéridos plasmáticos.

A forma ativa da Sinvastatina é um inibidor específico da redutase da HMG-CoA, enzima que cataliza a conversão da HMG-CoA em mevalonato. Porque a conversão do HMG-CoA em mevalonato é um passo inicial na via de biossíntese do colesterol, não seria de esperar que a terapêutica com Sinvastatina causasse uma acumulação de esteróis potencialmente tóxicos. Adicionalmente, a HMG-CoA é também rapidamente metabolizada novamente em acetil-CoA, a qual participa em muitos processos de biossíntese no organismo.

A sinvastatina tem sido estudada no tratamento da hipercolesterolemia primária, quando a dieta, só por si, não é suficiente.

A Sinvastatina foi altamente eficaz na redução do colesterol total e do colesterol das LDL nas formas heterozigóticas familiares e não familiares de hipercolesterolemia, e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado constitui motivo de preocupação. Foi observada uma resposta marcada no espaço de duas semanas, e a resposta terapêutica máxima ocorreu em quatro a seis semanas. A resposta tem-se mantido durante a continuação da terapêutica. Verificou-se que quando a terapêutica com sinvastatina é interrompida, o colesterol total regressa aos níveis anteriores ao tratamento.

Estudos Clínicos

No estudo 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) avaliou-se o efeito, na mortalidade total, da terapêutica com sinvastatina durante 5,4 anos (mediana), em 4444 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, de dupla ocultação e controlado por placebo, a sinvastatina reduziu em 30 % o risco de

morte, em 42 % a morte por doença coronária e em 37 % o risco de enfarte de miocárdio não fatal ou verificado durante a hospitalização. A sinvastatina reduziu em 37 % o risco de intervenção por processos de revascularização miocárdica (bypass das artérias coronárias ou angioplastia coronária transluminosa percutânea). Além disso, a sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos cerebrovasculares fatais e não fatais (acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório) em cerca de 28%. Em relação à mortalidade não cardiovascular, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A sinvastatina reduziu o risco de eventos coronários major a uma extensão similar através do intervalo dos valores basais de colesterol total e dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol. O risco de morte em doentes com idade ≥ 60 anos diminuiu cerca de 27 % e em doentes com idade < 60 anos cerca de 37 %. Em doentes com diabetes mellitus, o risco de eventos coronários major diminuiu cerca de 55 %.

Num estudo clínico multicêntrico, controlado por placebo, efectuado em 404 doentes, durante 4 anos, e em que se utilizou angiografia coronária quantitativa, observou-se que a Sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronária e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, enquanto nos doentes sob tratamento padronizado, as lesões ateroscleróticas coronárias pioraram constantemente.

Os resultados de três estudos separados descrevendo a dose/resposta à Sinvastatina em doentes com hipercolesterolemia primária são apresentados:

Um terço dos doentes obteve uma redução de 53 % ou superior no colesterol das LDL com doses de 80 mg. A redução percentual no colesterol das LDL foi essencialmente independente dos níveis basais. Por outro lado, a redução percentual dos triglicéridos estava relacionada com o nível basal de triglicéridos. Dos 664 doentes distribuídos aleatoriamente para doses de 80 mg, 475 doentes com triglicéridos plasmáticos $\leq 2,25$ mmol/l (200 mg/dl) tinham uma redução mediana dos triglicéridos de 21 %, enquanto em 189 doentes com hipertriglicéridemia ($> 2,25$ mmol/l), a redução mediana dos triglicéridos foi de 36 %. Nestes estudos foram excluídos os doentes com triglicéridos $> 4,0$ mmol/l (350 mg/dl).

Num estudo clínico controlado, 12 doentes entre 15-39 anos de idade com hipercolesterolemia familiar homocigótica tomaram 40 mg/dia de Sinvastatina em dose única ou em 3 doses divididas, ou em 80 mg/dia em três doses divididas. As reduções médias do colesterol das LDL para as posologias de 40 mg e 80 mg foram de 14 % e 25 % respectivamente. Um doente com ausência da função recetora do colesterol das LDL teve uma redução do colesterol das LDL de 41 % com a posologia de 80 mg.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A Sinvastatina é uma lactona inactiva, que é rapidamente hidrolizada "in vivo" no correspondente beta-hidroxi-ácido aberto, L-654, 969, que é um potente inibidor da redutase da HMG-CoA.

Nos estudos farmacocinéticos, a inibição da redutase do HMG-CoA está na base do doseamento dos metabolitos beta-hidroxi-ácidos (inibidores activos) e dos inibidores activos e latentes (inibidores totais) após hidrólise básica. Ambos são doseados no plasma após administração da Sinvastatina.

Num estudo de distribuição e excreção com Sinvastatina marcada com ^{14}C , administraram-se 100 mg ($20\mu\text{Ci}$) do fármaco sob a forma de cápsulas (5 x 20 mg), e recolheram-se amostras de sangue, urina e fezes. 13 % da radioactividade foi recuperada na urina e 60 % nas fezes. Esta última percentagem representa equivalentes do fármaco absorvido excretados na bÍlis, assim como algum fármaco não absorvido. Menos de 0,5 % da dose foi recuperado na urina, na forma de inibidores da redutase do HMG-CoA. No plasma, os inibidores representam 14 % e 28 % (activos e totais) da AUC da radioactividade total, indicando que a maioria das espécies químicas presentes era inibidores inativos ou fracos.

Quer a Sinvastatina, quer o L-654, 969 estão altamente ligados às proteínas plasmáticas (95 %). A maior parte dos metabolitos da Sinvastatina presentes no plasma são o L-654, 969 e outros quatro metabolitos ativos. A biodisponibilidade do L-654, 969, após uma dose oral de Sinvastatina foi determinada através de uma dose i.v. de referência de L-654, 969; o valor encontrado foi inferior a 5 % da dose. Por analogia ao modelo animal (cão), a Sinvastatina é bem absorvida e sofre uma extensa extração de primeira passagem no fígado, com subsequente excreção na bÍlis. Consequentemente, a biodisponibilidade da forma ativa é baixa.

Em estudos de doses progressivas, utilizando doses de Sinvastatina de 5, 10, 20, 60, 90 e 120 mg, não se verificou desvio substancial da linearidade da AUC dos inibidores na circulação geral com um aumento da dose. Em relação ao estado de jejum, o perfil plasmático dos inibidores não foi afetado quando a Sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição prova.

Eliminação

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

Toxicidade aguda

Três estudos de toxicidade aguda em ratinhos, ratos e cães conduziram a um valor global de $\text{DL}_{50} = \pm 5\text{g/kg}$.

Os animais sobreviventes, em todos os ensaios, não mostraram sinais particulares de toxicidade.

Os resultados autópsicos, quando comparados, são bastante similares e salientam:

A nível gástrico: espessamento não glandular do estômago; acantose; hiperqueratose; pilo-ereção

A nível hepático: vacuolização e necrose hepatocitária

A nível esplénico: atrofia ou esplenomegalia

A nível respiratório: bradipneia; diminuição de atividade

A nível genital: atrofia da próstata e das vesículas seminais; irritação da região urogenital

A nível linfático: alterações dos módulos linfáticos (abdominal e torácico) e dos vasos linfáticos

Toxicidade crónica

Vários estudos indicaram que, a médio prazo, a Sinvastatina é bem tolerada. A longo prazo, deve ser administrada sob farmacovigilância.

Função reprodutora

Estão relatados alguns casos, raros, de perda de potência masculina, em tratamentos a mais longo prazo; mas, em contrapartida, estudos realizados em pequeno número de homens não mostraram efeitos sobre a função testicular ou a qualidade do esperma.

Toxicidade embrionária fetal e peri-natal

Um estudo realizado sobre 187 mulheres, sujeitas a tratamento com Sinvastatina durante a gravidez, salientou 5 defeitos congénitos:

Polidactilia

Lábio leporino

Lipospadia

Trissomia 18 e

Pé boto

A administração de Sinvastatina marcada a ratos fêmeas grávidas e lactantes demonstrou um pequeno grau de transferência de marcador para o embrião.

A maioria dos especialistas recomenda que as hiperlipoproteinémias, em mulheres grávidas, sejam contornadas com medidas dietéticas.

Potencial mutagénico

A Sinvastatina não apresentou potencial mutagénico nem "in vitro", nem "in vivo" .

Potencial carcinogénico

Durante 5 anos de acompanhamento de doentes tratados com Sinvastatina e com placebo não foi possível encontrar diferenças significativas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina

Amido pré-gelificado

Butilhidroxianisol (E320)

Ácido ascórbico

Ácido cítrico

Estearato de magnésio

Talco

Silica coloidal anidra

Dióxido de titânio (E171)

Metilhidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose (metocel E15)
Hidroxipropilcelulose (pharmacoat 606)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Povidona K30
Trietilcitrato

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters de PVC/Alumínio, os quais são embalados em caixa de cartolina, contendo cada caixa: 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos por película doseados a 10 mg de sinvastatina 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos por película doseados a 20 mg de sinvastatina 30 ou 60 comprimidos revestidos por película doseados a 40 mg de sinvastatina

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não se conhecem precauções especiais para a sua destruição.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3
2740-298 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

JABASTATINA 10 mg
Nº de registo: 3487493 – 10 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blisters de PVC-PVDC/Alumínio.
Nº de registo: 3487592 – 30 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blisters de PVC-PVDC/Alumínio.

Nº de registo: 3487691 – 60 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blisters de PVC-PVDC/Alumínio.

JABASTATINA 20 mg

Nº de registo: 3487790 – 10 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blisters de PVC-PVDC/Alumínio.

Nº de registo: 3487899 – 30 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blisters de PVC-PVDC/Alumínio.

Nº de registo: 3487998 – 60 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blisters de PVC-PVDC/Alumínio.

JABASTATINA 40 mg

Nº de registo: 4217097 – 30 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blisters de PVC-PVDC/Alumínio.

Nº de registo: 4217196 – 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: JABASTATINA 10 e 20 mg - 24 de janeiro de 2001

Data da primeira autorização: JABASTATINA 40 mg - 21 de novembro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Julho 2014