

APPROVADO  
03/01/11  
assinatura

BULA VASTATIL  
Reg. MS: 1.7794.0013  
Bula Nº: 4000880/R0

Histórico de Revisão  
Traco do logo, cifra e pelo mabra.  
Traco do logo, cifra e pelo mabra.  
Traco da sigla da Mabra para Eliane.  
Mudança no n.º de registro, no código da bula antes  
era 03/02/07/mbr.

anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciar o tratamento com sinvastatina e frequentemente no período inicial do tratamento para assegurar que não ocorra nenhuma alteração significativa no tempo de protrombina. Uma vez que o tempo de protrombina tenha se estabilizado, os intervalos de tempo para monitoramento poderão ser aqueles geralmente recomendados para os pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. Se a dose de sinvastatina for modificada ou se esta droga for descontinuada, deve ser repetido o mesmo procedimento. A terapia com sinvastatina não foi associada com sangramento ou com alterações no tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

#### REAÇÕES ADVERSAS

VASTATIL é geralmente bem tolerado; a maioria das reações adversas foi de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram retirados dos estudos clínicos controlados devido a reações adversas atribuíveis à sinvastatina.

Em estudos clínicos controlados os efeitos adversos que ocorreram com frequência de 1% ou mais, considerados como possível, provável ou definitivamente relacionados ao medicamento foram: dor abdominal, constipação e flatulência. Outras reações adversas que ocorreram em 0,5 a 0,9% dos pacientes foram astenia e cefaleia. Miopatia foi raramente relatada. No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina envolvendo 4444 pacientes tratados com 20-40 mg/dia de VASTATIL (n=2221) ou com placebo (n=2223), os perfis de segurança e de tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos em tratamento durante o período mediano de 5,4 anos do estudo.

Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados em estudos clínicos não controlados ou no uso rotineiro: náusea, diarreia, erupção cutânea, dispepsia, prurido, tontura, câimbra muscular, mialgia, pancreatite, parestesia, neuropatia periférica, vômitos e anemia. Raramente ocorreram rabinomíose e hepatite/icterícia. Uma síndrome de hipersensibilidade aparente foi raramente relatada e incluiu algumas das seguintes características: angioedema, síndrome do tipo lúpus, polimialgia reumática, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de VHS, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, vermelhidão, dispnéia e mal-estar.

Achados de Testes Laboratoriais: Aumentos persistentes e acentuados de transaminases séricas foram raramente relatados. Foram relatados aumentos de fosfatase alcalina  $\gamma$ -glutamil transpeptidase. Anormalidades nos testes de função hepática foram geralmente leves e transitórias. Foram relatados aumentos nos níveis de creatinina quinase sérica (CK) derivada do músculo esquelético (veja PRECAUÇÕES).

#### POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

O paciente deve iniciar uma dieta padrão redutora de colesterol antes de receber VASTATIL e deve mantê-la durante o tratamento.

**Hipercolesterolemia:** A dose inicial usual é de 10 mg/dia em dose única à noite. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem ser tratados com a posologia inicial de 5 mg de VASTATIL. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos não inferiores a 4 semanas, até o máximo de 80 mg/dia em dose única, à noite.

Se os níveis de colesterol LDL forem reduzidos para menos de 75 mg/dL, ou se os níveis de colesterol total plasmático forem reduzidos para menos de 140 mg/dL, deve-se considerar a redução da dose de VASTATIL.

**Hipercolesterolemia familiar homozigótica:** Com base em estudo clínico controlado, a posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 40 mg/dia, à noite, ou 80 mg/dia em 3 doses divididas de 20 mg, 20 mg e uma dose noturna de 40 mg. Nestes pacientes, VASTATIL deve ser usado como adjuvante a outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aferece de LDL) ou quando tais tratamentos não forem disponíveis.

**Doença coronariana:** Pacientes com doença coronariana podem ser tratados com uma dose inicial de 20 mg/dia administrada em dose única, à noite. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser realizados conforme orientação descrita anteriormente. (Veja o sub-tema: Hipercolesterolemia).

**Terapia concomitante:** VASTATIL é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares.

Em pacientes recebendo ciclosporina, fibratos ou niacina concomitantemente com VASTATIL, a posologia máxima recomendada é de 10 mg/dia (veja PRECAUÇÕES, Efeitos Musculares).

**Posologia na Insuficiência Renal:** Como VASTATIL não é significativamente excretado pelos rins, não devem ser necessárias modificações posológicas em pacientes com insuficiência renal moderada.

Em pacientes com insuficiência renal grave (deuração de creatinina <30 mL/min), deve-se avaliar cuidadosamente a utilização de doses acima de 10 mg/dia e, quando esta posologia for necessária, deve ser implementada com cautela.

#### SUPERDOSAGEM

Foram relatados poucos casos de superdosagem; nenhum paciente apresentou sintomas específicos e todos se recuperaram sem sequelas. A dose máxima ingerida foi de 450 mg. Na ocorrência de superdosagem, devem ser adotadas as medidas gerais de tratamento.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO.

Farm. Resp.: Dr<sup>a</sup>. Eliane de Lima Lenza \* CRF/GO: 2992  
Reg. MS: 1.7794.0013

**Fabricado por:** Cifarma Científica Farmacéutica Ltda.  
Av. das Indústrias, n.º 3.651 - Bairro Bicas  
CEP: 33040-130 - Santa Luzia - MG  
CNPJ: 17.562.075/0003-20 - Indústria Brasileira

**Registrado por:** Mabra Farmacéutica Ltda.  
Rod. BR 153, Km 5,5, Bloco 'A' - Jardim Guanabara  
CEP: 74675-090 - Goiânia/GO  
CNPJ: 09.545.589/0001-88 - Indústria Brasileira

Mabra

4000880/R0



# Vastatil

## sinvastatina - DCB: 08016

#### FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

VASTATIL comprimidos revestidos 10 mg e 20 mg - Embalagem contendo 30 comprimidos.

VASTATIL comprimidos revestidos 40 mg e 80 mg - Embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos.

#### USO ORAL ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de VASTATIL 10 mg contém:

sinvastatina ..... 10 mg  
Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, talco, laurilsulfato de sódio, copovidona, croscarmelose sódica, lactose, celulose microcristalina, corante vermelho eritrosina Alumínio Laca, corante vermelho nº 40 Alumínio Laca, hipromelose, macrogol, butil-hidroxiانىsol, ácido ascórbico, ácido cítrico, etilcelulose, álcool etílico e álcool isopropílico).

Cada comprimido de VASTATIL 20 mg contém:

sinvastatina ..... 20 mg  
Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, talco, laurilsulfato de sódio, copovidona, amido, lactose, celulose microcristalina, corante óxido de ferro amarelo, corante vermelho nº 40 Alumínio Laca, hipromelose, macrogol, butil-hidroxiانىsol, ácido ascórbico, ácido cítrico, etilcelulose, álcool etílico e álcool isopropílico).

Cada comprimido de VASTATIL 40 mg contém:

sinvastatina ..... 40 mg  
Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, talco, laurilsulfato de sódio, copovidona, croscarmelose sódica, lactose, celulose microcristalina, corante vermelho eritrosina Alumínio Laca, corante vermelho nº 40 Alumínio Laca, hipromelose, macrogol, butil-hidroxiانىsol, ácido ascórbico, ácido cítrico, etilcelulose, álcool etílico e álcool isopropílico).

Cada comprimido de VASTATIL 80 mg contém:

sinvastatina ..... 80 mg  
Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, talco, laurilsulfato de sódio, copovidona, amido, lactose, celulose microcristalina, corante óxido de ferro amarelo, corante vermelho nº 40 Alumínio Laca, hipromelose, macrogol, butil-hidroxiانىsol, ácido ascórbico, ácido cítrico, etilcelulose, álcool etílico e álcool isopropílico).

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação do medicamento:** VASTATIL é um medicamento altamente eficaz na redução do colesterol, quando a dieta apenas é insuficiente.

**Indicação do medicamento:** VASTATIL é indicado para pacientes sob alto risco ou que possuem doença coronariana, e para pacientes com hiperlipidemia.

**Riscos do medicamento:** VASTATIL é contraindicado nos casos de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, em pacientes com hepatopatias ativas e nos períodos de gravidez e amamentação. **Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe também se estiver amamentando. Informe ao seu médico o aparecimento de quaisquer reações desagradáveis.** VASTATIL não deve ser administrado concomitantemente com derivados cumarínicos, mibefradil e derivados do ácido fibríco ou niacina. **Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.**

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

**Modo de uso:** a variação posológica de VASTATIL é de 5-80 mg/dia, administrados em dose única, à noite. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos a intervalos não inferiores a 4 semanas, até o máximo de 80 mg/dia, administrados em dose única, à noite. **Siga as orientações do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Reações adversas:** VASTATIL é geralmente bem tolerado. Raramente podem ocorrer flatulência, diarreia, constipação e náuseas, no decorrer do tratamento. Se ocorrerem sensações ou sintomas desagradáveis, especialmente dor ou dorlimento muscular acompanhados ou não de febre ou mal-estar, o médico deverá ser prontamente comunicado.

**Conduta em caso de superdose:** devem ser adotadas medidas gerais de tratamento.

**Cuidados de conservação:** VASTATIL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da luz. VASTATIL possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação. **Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido.**

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

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

VASTATIL é um agente redutor de lipídios, derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

Após a ingestão oral, VASTATIL é hidrolisado da forma de lactona inativa para o seu correspondente beta hidroxiácido. Este é o principal metabólito e o inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa uma etapa precoce e limitante na biossíntese do colesterol. Como resultado, em estudos clínicos, a sinvastatina reduziu as concentrações do colesterol plasmático total e do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) e à lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Adicionalmente, a sinvastatina aumentou moderadamente o colesterol HDL e reduziu os triglicéridos plasmáticos.

A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude dessa conversão ser uma etapa precoce na biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com VASTATIL provoque acúmulo de esteroides potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também metabolizada rapidamente de volta para acetyl-CoA, a qual participa em muitos processos de biossíntese no organismo.

Em estudos com animais, após doses orais, a sinvastatina teve alta seletividade pelo fígado, onde atingiu concentrações

substancialmente mais altas do que em outros tecidos não alvo. A sinvastatina é largamente extraída na primeira passagem pelo fígado, que é seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga na bile. A exposição sistêmica em humanos à forma ativa de sinvastatina é inferior a 5% da dose oral. Destes, 95% estão ligados às proteínas plasmáticas.

A sinvastatina foi estudada para o tratamento da hipercolesterolemia primária quando a dieta apenas foi insuficiente. A sinvastatina foi altamente eficaz na redução do colesterol total e do colesterol ligado à LDL, nas formas heterozigóticas familiares e não familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado era causa de preocupação. Observou-se resposta importante em um intervalo de duas semanas e a resposta terapêutica máxima ocorreu em um período de 4 a 6 semanas. A resposta foi mantida com a continuidade da terapia. Quando a terapia com a sinvastatina é interrompida, tem-se demonstrado que os níveis de colesterol total voltam aos valores anteriores ao tratamento.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina o efeito da terapia com sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado durante 5,4 anos em média, em 4444 pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e com nível de colesterol total entre 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). Neste estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego, controlado com placebo, a sinvastatina reduziu o risco de morte em aproximadamente 30%; risco de morte por doença coronariana em 42% e de ocorrência de infarto do miocárdio não fatal, comprovado, em 37%. Além disso, a sinvastatina reduziu o risco de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio ("bypass" da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) em 37%.

Em estudo multicêntrico, controlado com placebo, com a utilização de angiografia coronariana quantitativa, em 404 pacientes, a sinvastatina reduziu a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, enquanto as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos, em pacientes que recebiam tratamento padrão.

#### INDICAÇÕES

**Doença coronariana:** Em pacientes com doença coronariana, VASTATIL é indicado para:

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

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

#### CONTRAINDICAÇÕES

**Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.**

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

**Gravidez e lactação (veja também PRECAUÇÕES).**

#### PRECAUÇÕES

**Efeitos Musculares:** A sinvastatina e outros inibidores da HMG-CoA redutase ocasionalmente causam miopatia, que se manifesta como dor muscular ou fraqueza associada a grandes elevações de creatinina quinase (> 10 vezes o limite superior da normalidade). Rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária à mioglobinúria, foi raramente relatada. No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina, houve um caso de miopatia entre 1399 pacientes recebendo 20 mg de sinvastatina e nenhum caso entre os 822 pacientes recebendo 40 mg ao dia durante 5,4 anos, em média. Em dois estudos clínicos controlados, de 6 meses de duração, houve um caso de miopatia entre 436 pacientes tomando 40 mg e 5 casos entre 669 pacientes que recebiam 80 mg. O risco de miopatia aumenta com a terapia concomitante com certas drogas, algumas das quais foram excluídas pelos desenhos desses estudos.

**Miopatia causada por interações medicamentosas:** A incidência e a gravidade de miopatia aumentam com a administração concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase e drogas que podem causar miopatia quando administradas isoladamente, tais como genfibrozil e outros fibratos e doses hipolipemiantes ( $\geq 1g$ /dia) de niacina (ácido nicotínico).

Além disso, o risco de miopatia parece aumentar com níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma. A sinvastatina e outros inibidores da HMG-CoA redutase são metabolizados pela isoforma 3A4 do citocromo P450. Algumas drogas que possuem efeito inibitório significativo desta via metabólica em doses terapêuticas podem elevar substancialmente os níveis plasmáticos dos inibidores da HMG-CoA redutase e desse modo aumentar o risco de miopatia. Essas drogas incluem ciclosporina, mibefradil (bloqueador dos canais de cálcio da classe dos tetralol); itraconazol; cetoconazol e outros antifúngicos azólicos, os antibióticos macrolídeos eritromicina e claritromicina e o antidepressivo nefazodona.

**Reduzindo o risco de miopatia:** 1. Medidas gerais: Pacientes que iniciam a terapia com sinvastatina devem ser avisados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente dores musculares inexplicadas, dorlimento ou fraqueza. Níveis de creatinina quinase (CK) 10 vezes acima do limite superior da normalidade em pacientes com sintomas musculares inexplicados indicam miopatia. A terapia com sinvastatina deve ser descontinuada se for diagnosticada ou houver suspeita de miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes interrompem imediatamente o tratamento, os sintomas musculares e aumentos de CK desaparecem.

Entre os pacientes com rabdomiólise, muitos apresentavam histórico médico complicado. Alguns apresentavam insuficiência renal preexistente, geralmente como consequência de diabetes de longa data. Em tais pacientes, aumentos de dose requerem cuidado. Igualmente, como não há consequências adversas conhecidas da interrupção da terapia por curtos períodos, o tratamento com sinvastatina deve ser interrompido alguns dias antes de cirurgia eletiva e quando qualquer condição médica ou cirúrgica aguda, grave, sobrevier.

2. Medidas para redução do risco de miopatia causadas por interações medicamentosas (veja acima): Diante da consideração de combinar sinvastatina com qualquer droga que possa interagir com ela, os médicos devem pesar os riscos e benefícios potenciais e monitorizar cuidadosamente seus pacientes para qualquer sinal e sintoma de dor, dorlimento ou fraqueza musculares, particularmente durante os primeiros meses de terapia e durante qualquer período de titulação de aumento da posologia de cada droga. Determinações periódicas de CK devem ser consideradas em tais situações, mas não há garantia de que tal monitorização poderá prevenir miopatia.

O uso combinado de sinvastatina com fibratos ou niacina deve ser evitado a menos que os benefícios ou alterações adicionais nos níveis lipídicos possam superar os altos riscos dessas combinações de drogas.

**Combinações de fibratos ou niacina com doses baixas de sinvastatina têm sido usadas, sem ocorrência de miopatia em estudos clínicos pequenos, de curta duração, adequadamente monitorizados. A adição destas drogas a inibidores da HMG-CoA redutase, tipicamente, provoca redução adicional muito discreta no LDL-colesterol, mas reduções adicionais de triglicérides e aumentos adicionais de HDL-colesterol podem ser obtidos. Se for necessário utilizar uma dessas drogas com a sinvastatina, a experiência clínica sugere que o risco de miopatia é menor com a niacina do que com os fibratos.**

**Em pacientes recebendo concomitantemente ciclosporina, fibratos ou niacina, a dose de sinvastatina geralmente não deve exceder 10 mg (veja POSOLOGIA e ADMINISTRAÇÃO, TERAPIA CONCOMITANTE), já que o risco de miopatia aumenta substancialmente com doses mais altas. A interrupção da terapia com sinvastatina durante tratamento com um antifúngico azólico sistêmico ou antibiótico macrolídeo deve ser considerada. O uso de mibefradil juntamente com a sinvastatina deve ser evitado. O uso concomitante com outros medicamentos que em doses terapêuticas sabidamente possuem efeito inibitório significativo na isoforma 3A4 do citocromo P450, deve ser evitado a menos que os benefícios da terapia combinada superem os riscos elevados.**

**Efeitos Hepáticos:**

**Em estudos clínicos, aumentos persistentes e acentuados (acima de 3 vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas ocorreram em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando a droga foi suspensa ou descontinuada nestes pacientes, os níveis de transaminase, em geral, caíram lentamente para os níveis observados antes do tratamento. Os aumentos não foram associados à icterícia ou de outros sinais clínicos ou sintomas. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática anormais antes da terapia com sinvastatina e/ou consumiam quantidades substanciais de álcool. No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina (veja FARMACOLOGIA CLÍNICA), o número de pacientes com mais de um aumento de transaminase (maior do que 3 vezes o limite superior da normalidade) durante o estudo, não foi significativamente diferente entre o grupo da sinvastatina e o do placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A frequência de aumentos isolados de TGP (ALT) em 3 vezes o limite superior da normalidade foi significativamente maior no grupo da sinvastatina no primeiro ano do estudo (20 vs. 8,  $p=0,023$ ), mas não posteriormente. Transaminases elevadas resultaram na descontinuação da terapia em 8 pacientes do grupo da sinvastatina ( $n=2,221$ ) e em 5 pacientes do grupo placebo (2.223). Dos 1986 pacientes do 4S tratados com sinvastatina com testes de função hepática normais, somente 8 (0,4%) apresentaram aumentos nos testes de função hepática > 3 vezes o limite superior da normalidade e/ou descontinuaram devido às elevações das transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento mediano) do estudo. Todos os pacientes neste estudo receberam dose inicial de 20 mg de sinvastatina; 37% foram titulados a 40 mg. Em dois estudos clínicos controlados, envolvendo 1105 pacientes, a incidência no sexto mês de elevações persistentes de transaminases hepáticas consideradas relacionadas à droga foi 0,7% e 1,8% nas doses de 40 e 80 mg, respectivamente.**

**Recomenda-se a realização de testes de função hepática antes de iniciar a terapia e periodicamente (por exemplo, de 6 em 6 meses), durante o primeiro ano de tratamento ou até 1 ano após o último aumento da dose, em todos os pacientes. Pacientes que estiverem recebendo doses de 80 mg devem realizar teste adicional aos 3 meses. Deve-se dar especial atenção a esses pacientes que desenvolverem níveis elevados de transaminases séricas e, nesses pacientes, as medidas devem ser repetidas prontamente e realizadas com maior frequência. Se os níveis de transaminase mostrarem evidência de progressão, particularmente se aumentarem acima de três vezes o limite superior da normalidade e de forma persistente, a droga deve ser descontinuada. A droga deve ser utilizada com cautela em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou tenham história de doença hepática. Hepatopatias ativas ou elevações inexplicadas das transaminases são contra-indicações para o uso de sinvastatina.**

Assim como com outros hipolipemiantes, elevações moderadas (inferiores a três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas foram relatadas após a terapia com sinvastatina. Essas alterações apareceram logo após o início da terapia com sinvastatina, foram geralmente transitórias, não acompanhadas por quaisquer sintomas e a interrupção do tratamento não foi necessária.

**Avulsões Oftalmológicas:** Mesmo na ausência de qualquer terapia medicamentosa, é esperado que com o tempo ocorra um aumento da prevalência de opacidade do cristalino, como resultado do envelhecimento. Dados atuais de estudos clínicos de longo prazo não indicam efeito adverso da sinvastatina de cristalino de seres humanos.

**Gravidez:** VASTATIL é contra-indicado durante a gravidez. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o resultado da terapia da hipercolesterolemia primária, a longo prazo. Ademais, o colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são componentes essenciais para o desenvolvimento fetal, incluindo a síntese de esteroides e de membranas celulares. Em virtude da capacidade dos inibidores da HMG-CoA redutase tais como VASTATIL, diminuir a síntese do colesterol e, possivelmente, de outros produtos da biossíntese do colesterol, VASTATIL é contra-indicado durante a gravidez. VASTATIL deve ser administrado a mulheres em idade fértil apenas quando essas pacientes tiverem muito pouca probabilidade de engravidar. Se a paciente engravidar durante o uso do medicamento, VASTATIL deve ser interrompido imediatamente e a paciente deve ser informada acerca dos possíveis riscos para o feto. Há poucos relatos de anomalias congênitas em bebês cujas mães foram tratadas durante a gravidez com inibidores da HMG-CoA redutase (veja CONTRAINDICAÇÕES). Em uma revisão de aproximadamente 100 gestações, em mulheres expostas à sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado, as incidências de anomalias congênitas, abortos espontâneos e mortes fetais/natimortos não excederam o previsto para a população em geral. Como a segurança em gestantes não foi estabelecida e não há benefício aparente na terapia com a sinvastatina durante a gravidez, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado assim que se confirmar a gravidez.

**Nutrízes:** Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretadas no leite humano. Como muitas drogas são excretadas desta forma, e devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, as mulheres que tomam VASTATIL não devem amamentar seus filhos (veja CONTRAINDICAÇÕES).

**Uso Pediátrico:** Ainda não foram comprovadas a segurança e a eficácia em crianças.

**VASTATIL não é recomendado para uso pediátrico.**

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

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de rabdomiólise aumenta com o uso concomitante de VASTATIL e drogas com efeito inibitório significativo na isoforma 3A4 do citocromo P450 em doses terapêuticas (tais como ciclosporina, mibefradil, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina e nefazodona) ou com derivados do ácido fibríco ou niacina (veja PRECAUÇÕES, EFEITOS MUSCULARES).

**Derivados Cumarínicos:** em dois estudos clínicos, um realizado com voluntários normais e outro com pacientes hipercolesterolemícos, 20-40 mg/dia de sinvastatina potencializaram discretamente o efeito de anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como Relação Internacional Normal ("INR"), aumentou dos valores do período basal de 1,7 a 1,8 e de 2,6 a 3,4 nos estudos realizados com voluntários e com pacientes, respectivamente. Em pacientes recebendo