

**Caduet®**

**Laboratórios Pfizer Ltda.**

**Comprimidos revestidos**

**5 mg/10 mg e 10 mg/10 mg**



**CADUET<sup>®</sup>**  
**besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**Nome comercial:** Caduet<sup>®</sup>

**Nome genérico:** besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica

**APRESENTAÇÕES**

Caduet<sup>®</sup> 5 mg/10 mg em embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos.

Caduet<sup>®</sup> 10 mg/10 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**  
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Caduet<sup>®</sup> 5 mg/10 mg contém besilato de anlodipino equivalente a 5 mg de anlodipino base e atorvastatina cálcica equivalente a 10 mg de atorvastatina base, respectivamente.

Excipientes: carbonato de cálcio, croscarmellose sódica, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, polissorbato 80, hiprolose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, corante branco Opadry<sup>®</sup> (álcool de polivinila, dióxido de titânio, macrogol e talco).

Cada comprimido revestido de Caduet<sup>®</sup> 10 mg/10 mg contém besilato de anlodipino equivalente a 10 mg de anlodipino base e atorvastatina cálcica, equivalentes a 10 mg de atorvastatina base, respectivamente.

Excipientes: carbonato de cálcio, croscarmellose sódica, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, polissorbato 80, hiprolose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, corante azul Opadry<sup>®</sup> (álcool de polivinila, dióxido de titânio, macrogol, talco e lago índigo carmin).

Comprimidos com revestimento branco: combinações de atorvastatina com 5 mg de anlodipino.

Comprimidos com revestimento azul: combinações de atorvastatina com 10 mg de anlodipino.



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Caduet® (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) é indicado para os seguintes grupos de pacientes:

1. Com risco cardiovascular aumentado devido à presença de dois fatores de risco modificáveis: hipertensão e dislipidemia; e/ou angina (angina crônica estável ou angina espástica) e dislipidemia (hipercolesterolemia heterozigótica familiar e não familiar, níveis elevados de triglicérides séricos, disbetalipoproteinemia primária, hipercolesterolemia familiar homozigótica);
2. Com risco cardiovascular aumentado devido à presença de doença cardíaca coronária sintomática expressa como angina e fator de risco adicional modificável de dislipidemia;
3. Prevenção de complicações cardiovasculares em pacientes hipertensos (vide “Prevenção de Complicações Cardiovasculares” a seguir).

Nestes pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular, Caduet® está indicado para as seguintes condições clínicas:

#### **Hipertensão e/ou angina:**

1. *Hipertensão:* Caduet® pode ser utilizado isolado ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos;
2. *Angina crônica estável ou vasoespástica (angina de Prinzmetal ou variante):* Caduet® está indicado para o tratamento da isquemia miocárdica devido à obstrução fixa (angina estável) ou vasoespasma (angina de Prinzmetal ou angina variante) em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antianginosos.

#### **Dislipidemia:**

1. *Heterozigótica familiar e não familiar:* como um adjunto à dieta para reduzir níveis elevados de colesterol total (total-C), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B e triglicérides, e para aumentar o colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia mista (Fredrickson tipos IIa e IIb);
2. *Níveis elevados de triglicérides séricos:* como um adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis de triglicérides elevados (Fredrickson tipo IV);
3. *Disbetalipoproteinemia primária:* para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) que não respondem adequadamente à dieta;
4. *Hipercolesterolemia familiar homozigótica:* para reduzir o colesterol total e o LDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica como um adjunto a outros tratamentos redutores de lípidos.

Em pacientes com doença cardiovascular e/ou dislipidemia, Caduet® está indicado na prevenção secundária do risco combinado de morte, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca e re-hospitalização por angina do peito.

#### **Prevenção de Complicações Cardiovasculares:**

Em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular e com ou sem dislipidemia, porém com múltiplos fatores de risco para doença coronariana como tabagismo, hipertensão, diabetes, baixo nível de HDL-colesterol ou história familiar de doença coronariana precoce, Caduet® está indicado para redução do risco de:

1. doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não fatal,
2. acidente vascular cerebral,
3. procedimentos de revascularização e *angina pectoris*.

Como um componente de intervenção de fator de risco múltiplo, Caduet® deve ser utilizado em complemento às medidas não farmacológicas incluindo uma dieta restritiva em relação a gorduras saturadas e colesterol, aumento da atividade física aeróbica e interrupção do tabagismo em indivíduos com risco aumentado de doença vascular aterosclerótica devido à hipercolesterolemia e hipertensão, somente quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas forem inadequadas (vide Guia de Metas de Tratamento do Programa Nacional de Colesterol dos EUA – NCEP – e III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia) e a



pressão arterial estiver elevada ou inadequadamente controlada (vide JNC VII e IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão).

Em pacientes com doença coronariana clinicamente evidente, Caduet® é indicado para redução do risco de:

- infarto do miocárdio não fatal;
- acidente vascular cerebral fatal e não fatal;
- procedimentos de revascularização;
- hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva;
- angina.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Resultados de Eficácia/Estudos Clínicos

#### *Estudo clínico com o uso combinado de anlodipino e atorvastatina*

No estudo AVALON (*“Atorvastatin plus amlodipine when compared with either therapy alone in the treatment of patients with concomitant dyslipidemia and hypertension”*) foram avaliadas a eficácia e a segurança do uso combinado da atorvastatina e anlodipino no tratamento da hipertensão e dislipidemia concomitantes, comparado ao uso individual de cada um dos fármacos, no tratamento de pacientes com hipertensão e dislipidemia coexistentes. Nesse estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e aberto, foi avaliado um total de 847 pacientes de ambos os sexos, com idades variando entre 18 e 75 anos, que receberam uma vez ao dia um dos seguintes tratamentos: atorvastatina 10 mg + placebo; anlodipino 5 mg + placebo; anlodipino 5 mg + atorvastatina 10 mg; placebo + placebo. Após esse período inicial, todos os pacientes seriam submetidos a um período simples-cego de 8 semanas, quando seriam tratados com atorvastatina 10 mg + anlodipino 5 mg. Em seguida, os pacientes entrariam na fase aberta do estudo, de 12 semanas, quando o anlodipino e a atorvastatina seriam titulados de acordo com as diretrizes e metas preconizadas pelo NCEP (para dislipidemia) e pelo JNC VI (para hipertensão). Considerando que apenas o período duplo-cego de 8 semanas foi finalizado, os resultados parciais desse período demonstraram que um percentual significativo de pacientes (45,5%) tratados com a combinação de atorvastatina + anlodipino, alcançaram as metas do NCEP e do JNC para dislipidemia e hipertensão, respectivamente. Esse percentual foi significativamente superior quando comparado com os pacientes tratados com os fármacos isoladamente. Os resultados parciais indicam também a não interação entre a atorvastatina e o anlodipino no tratamento das patologias concomitantes. Esses resultados corroboram com o objetivo inicial de Caduet® de ser um medicamento resultante da combinação de dois fármacos distintos, eficaz no tratamento de duas patologias concomitantes de etiologias diferentes.

#### *Estudos Clínicos com anlodipino*

Efeitos na Hipertensão: a eficácia anti-hipertensiva do anlodipino foi demonstrada em um total de 15 estudos duplo-cegos, placebo-controlados, randomizados, envolvendo 800 pacientes com anlodipino e 538 com placebo. A administração diária (uma vez ao dia) produziu reduções corrigidas por placebo estatisticamente significantes nas posições supina e ereta 24 horas após a administração, sendo em média cerca de 120/60 mmHg na posição ereta e 130/70 mmHg na posição supina em pacientes com hipertensão leve a moderada. Foi observada a manutenção do efeito sobre a pressão arterial num intervalo de dose de 24 horas, com pequena diferença na relação pico-vale. Não foi demonstrada tolerância em pacientes estudados até 1 ano. Os 3 estudos paralelos, de dose fixa, dose-resposta demonstraram que a redução na pressão arterial nas posições supina e ereta era dose-relacionada, dentro da faixa de dosagem recomendada. Efeitos na pressão diastólica foram similares em pacientes jovens e idosos e na sistólica foi maior em pacientes idosos, possivelmente devido a um maior valor basal da pressão sistólica. Os efeitos em pacientes da raça negra e branca foram similares.

Estudos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva: o anlodipino foi comparado ao placebo em quatro estudos de 8-12 semanas em pacientes com insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV, envolvendo um total de 697 pacientes. Nestes estudos, não houve evidência de piora da insuficiência cardíaca baseada na avaliação de tolerância ao exercício, classificação NYHA, sintomas ou fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). Em um estudo de longa duração (acompanhamento por pelo menos 6 meses, média de 13,8 meses) de mortalidade/morbidade placebo-controlado com anlodipino 5-10 mg em 1.153 pacientes com insuficiência cardíaca NYHA classe III (n=931) ou IV (n=222), com doses estáveis de diuréticos, digoxina e inibidores da ECA, o anlodipino não teve efeito no desfecho principal do estudo, que era o desfecho combinado de todas as causas de mortalidade e morbidade cardíaca (definido como arritmia com risco de vida, infarto agudo do miocárdio, ou hospitalização por piora na insuficiência cardíaca), ou na classificação NYHA ou dos sintomas de insuficiência cardíaca. O total combinado dos eventos de todas as causas de mortalidade e morbidade cardíaca



foi 222/571 (39%) para pacientes com anlodipino e 246/583 (42%) para pacientes com placebo; os eventos cardíacos mórbidos representaram cerca de 25% do desfecho no estudo.

**Efeitos Eletrofisiológicos:** o anlodipino não muda a função nodal sinoatrial ou condução atrioventricular em animais intactos ou em humanos. Em pacientes com angina crônica estável, a administração intravenosa de 10 mg não alterou significativamente a condução A-H e H-V nem o tempo de recuperação do nodo sinoatrial depois da ação de marca-passo na frequência cardíaca. Resultados similares foram obtidos em pacientes recebendo concomitantemente anlodipino e beta-bloqueadores. Em estudos clínicos nos quais o anlodipino foi administrado em combinação com beta-bloqueadores a pacientes com hipertensão e com angina, não foi observado efeito adverso nos parâmetros eletrocardiográficos. Em estudos clínicos com pacientes portadores de angina isolada, o tratamento com anlodipino não alterou os intervalos eletrocardiográficos ou produziu graus superiores de bloqueios AV.

**Efeitos na Angina Crônica Estável:** a eficácia do anlodipino 5-10 mg/dia em angina induzida por exercício foi avaliada em 8 estudos placebo-controlados, duplo-cegos de até 6 semanas de duração, envolvendo 1.038 pacientes (684 com anlodipino, 354 com placebo) com angina crônica estável. Aumentos significativos no tempo de exercício (bicicleta ou esteira) foram observados com a dose de 10 mg em 5 dos 8 estudos. Aumentos no tempo de exercício limitado por sintomas foram em média de 12,8% (63 segundos) para anlodipino 10 mg e em média de 7,9% (38 segundos) para anlodipino 5 mg. O anlodipino 10 mg também aumentou o tempo para 1 mm no desvio do segmento ST em vários estudos e diminuiu o índice de crises de angina. A eficácia sustentada do anlodipino em pacientes com angina foi demonstrada na administração a longo prazo. Não houve reduções na pressão arterial (40/10 mmHg) ou alterações na frequência cardíaca (+0,3 bpm) clinicamente significativas em pacientes com angina.

**Efeitos na Angina Vasoespástica:** em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado de 4 semanas de duração em 50 pacientes, o tratamento com anlodipino diminuiu as crises em aproximadamente 4/semana comparado com uma diminuição do placebo de aproximadamente 1/semana ( $p < 0,01$ ). Dois dos 23 pacientes com anlodipino e 7 dos 27 pacientes com placebo não permaneceram no estudo devido à ausência de melhora clínica.

#### *Estudos Clínicos com atorvastatina*

**Estudos em Hipercolesterolemia (Familiar Heterozigótica e Não familiar) e Dislipidemia Mista (Fredrickson tipos IIa e IIb):** a atorvastatina reduz o colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicérides e aumenta o HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista. A resposta terapêutica é observada dentro de 2 semanas, e a resposta máxima ocorre normalmente em 4 semanas, mantendo-se durante a terapia crônica.

A atorvastatina é eficaz em uma grande variedade de pacientes com hipercolesterolemia, em pacientes com ou sem hipertrigliceridemia, em ambos os sexos e em idosos.

Em dois estudos multicêntricos, placebo-controlados, dose-resposta, em pacientes com hipercolesterolemia, a atorvastatina administrada uma vez ao dia, por 6 semanas, reduziu significativamente o colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicérides (vide Tabela 1).

**Tabela 1 - Dose-resposta em pacientes com hipercolesterolemia primária (alteração percentual média ajustada a partir dos valores basais)<sup>a</sup>**

| Dose    | N  | Colesterol Total | LDL-colesterol | Apolipoproteína B | Triglicérides | HDL-colesterol | Não HDL-colesterol / HDL-colesterol |
|---------|----|------------------|----------------|-------------------|---------------|----------------|-------------------------------------|
| Placebo | 21 | 4                | 4              | 3                 | 10            | -3             | 7                                   |
| 10      | 22 | -29              | -39            | -32               | -19           | 6              | -34                                 |
| 20      | 20 | -33              | -43            | -35               | -26           | 9              | -41                                 |
| 40      | 21 | -37              | -50            | -42               | -29           | 6              | -45                                 |
| 80      | 23 | -45              | -60            | -50               | -37           | 5              | -53                                 |

<sup>a</sup> Os resultados foram agrupados a partir de 2 estudos de dose-resposta.

Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, agrupados a partir de 24 estudos clínicos controlados, as alterações percentuais medianas (percentis 25 e 75) a partir da linha basal de HDL-colesterol para atorvastatina 10, 20, 40 e 80 mg foram 6,4 (-1,4 e 14,0), 8,7 (0 e 17), 7,8 (0 e 16) e 5,1 (-2,7 e 15), respectivamente. Adicionalmente, as análises dos dados agrupados demonstraram um decréscimo consistente e



significativo no colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides, colesterol total/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol.

Em três estudos multicêntricos, duplo-cegos, em pacientes com hipercolesterolemia, a atorvastatina foi comparada a outros inibidores da HMG-CoA redutase. Após a randomização, os pacientes foram tratados com doses diárias de 10 mg de atorvastatina durante 16 semanas, ou doses fixas do agente comparativo (vide Tabela 2).

**Tabela 2 - Mudança percentual média dos valores basais no desfecho (estudo duplo-cego, randomizado, ativo-controlado)**

| Tratamento (dose diária)      | N   | Colesterol total | LDL-colesterol   | Apolipoproteína B | Triglicérides    | HDL-colesterol | Razão entre Não-HDL-colesterol e HDL-colesterol |
|-------------------------------|-----|------------------|------------------|-------------------|------------------|----------------|---|
| <i>Estudo I</i>               |     |                  |                  |                   |                  |                |   |
| atorvastatina 10 mg           | 707 | -27 <sup>a</sup> | -36 <sup>a</sup> | -28 <sup>a</sup>  | -17 <sup>a</sup> | +7             | -37 <sup>a</sup>                                |
| lovastatina 20 mg             | 191 | -19              | -27              | -20               | -6               | +7             | -28   |
| 95% IC para Dif. <sup>1</sup> |     | -9,2; -6,5       | -10,7; -7,1      | -10,0; -6,5       | -15,2; -7,1      | -1,7; 2,0      | -11,1; -7,1                                     |
| <i>Estudo II</i>              |     |                  |                  |                   |                  |                |   |
| atorvastatina 10 mg           | 222 | -25 <sup>b</sup> | -35 <sup>b</sup> | -27 <sup>b</sup>  | -17 <sup>b</sup> | +6             | -36 <sup>b</sup>                                |
| pravastatina 20 mg            | 77  | -17              | -23              | -17               | -9               | +8             | -28   |
| 95% IC para Dif. <sup>1</sup> |     | -10,8; -6,1      | -14,5; -8,2      | -13,4; -7,4       | -14,1; -0,7      | -4,9; 1,6      | -11,5; -4,1                                     |
| <i>Estudo III</i>             |     |                  |                  |                   |                  |                |   |
| atorvastatina 10 mg           | 132 | -29 <sup>c</sup> | -37 <sup>c</sup> | -34 <sup>c</sup>  | -23 <sup>c</sup> | +7             | -39 <sup>c</sup>                                |
| sinvastatina 10 mg            | 45  | -24              | -30              | -30               | -15              | +7             | -33   |
| 95% IC para Dif. <sup>1</sup> |     | -8,7; -2,7       | -10,1; -2,6      | -8,0; -1,1        | -15,1; -0,7      | -4,3; 3,9      | -9,6; -1,9                                      |

<sup>1</sup> O valor negativo para o intervalo de confiança (IC) 95% pela diferença entre os tratamentos favorece a atorvastatina em todos os itens com exceção do valor de HDL-colesterol, para o qual o valor positivo favorece a atorvastatina. Se o intervalo não incluir zero, isto significa uma diferença estatisticamente significativa.

<sup>a</sup> significativamente diferente da lovastatina ANCOVA  $p \leq 0,05$

<sup>b</sup> significativamente diferente da pravastatina ANCOVA  $p \leq 0,05$

<sup>c</sup> significativamente diferente da sinvastatina ANCOVA  $p \leq 0,05$

*Efeitos na Hipertrigliceridemia (Fredrickson tipo IV):* a resposta à atorvastatina em 64 pacientes com hipertrigliceridemia isolada tratados em vários estudos clínicos está apresentada na tabela seguinte. Para os pacientes tratados com atorvastatina, o valor basal mediano (mín., máx.) de triglicérides foi de 565 (267 e 1502).

**Tabela 3 – Pacientes com níveis elevados de triglicérides; alterações percentuais: mediana (mín., máx.) a partir dos valores basais**

|                    | Placebo (N=12)      | atorvastatina 10 mg (N=37) | atorvastatina 20 mg (N=13) | atorvastatina 80 mg (N=14) |
|--------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Triglicérides      | -12,4 (-36,6; 82,7) | -41,0 (-76,2; 49,4)        | -38,7 (-62,7; 29,5)        | -51,8 (-82,8; 41,3)        |
| Colesterol total   | -2,3 (-15,5; 24,4)  | -28,2 (-44,9; -6,8)        | -34,9 (-49,6; -15,2)       | -44,4 (-63,5; -3,8)        |
| LDL-colesterol     | 3,6 (-31,3; 31,6)   | -26,5 (-57,7; 9,8)         | -30,4 (-53,9; 0,3)         | -40,5 (-60,6; -13,8)       |
| HDL-colesterol     | 3,8 (-18,6; 13,4)   | 13,8 (-9,7; 61,5)          | 11,0 (-3,2; 25,2)          | 7,5 (-10,8; 37,2)          |
| VLDL-colesterol    | -1,0 (-31,9; 53,2)  | -48,8 (-85,8; 57,3)        | -44,6 (-62,2; -10,8)       | -62,0 (-88,2; 37,6)        |
| Não HDL-colesterol | -2,8 (-17,6; 30,0)  | -33,0 (-52,1; -13,3)       | -42,7 (-53,7; -17,4)       | -51,5 (-72,9; -4,3)        |

*Efeitos em Disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III):* os resultados de um estudo aberto, cruzado de atorvastatina com 16 pacientes (genótipos 14 apo E2/E2 e 2 apo E3/E2) com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) estão demonstrados na tabela abaixo:

**Tabela 4 - Estudo aberto, cruzado em 16 pacientes portadores de disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III)**

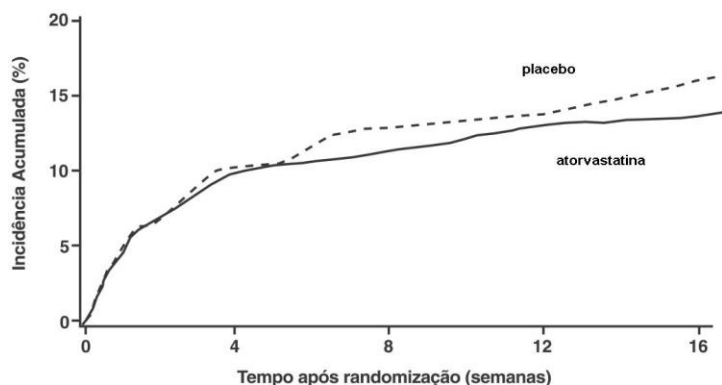
|                                  |                                  | Alteração Média em % (Mín., Máx.) |                     |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
|                                  | Média (Mín., Máx.) Basal (mg/dL) | atorvastatina 10 mg               | atorvastatina 80 mg |
| Colesterol total                 | 442 (225; 1320)                  | -37 (-85; 17)                     | -58 (-90; -31)      |
| Triglicérides                    | 678 (273; 5990)                  | -39 (-92; -8)                     | -53 (-95; -30)      |
| IDL-colesterol + VLDL-colesterol | 215 (111; 613)                   | -32 (-76; 9)                      | -63 (-90; -8)       |
| Colesterol Não HDL               | 411 (218; 1272)                  | -43 (-87; -19)                    | -64 (-92; -36)      |

*Efeitos na Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica:* em um estudo sem grupo controle, 29 pacientes com idades variando entre 6 e 37 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica receberam doses máximas diárias de 20 a 80 mg de atorvastatina. A média de redução do LDL-colesterol no estudo foi de 18%. Vinte e cinco pacientes com uma redução de LDL-colesterol apresentaram uma resposta média de 20% (variando entre 7 e 53%, mediana de 24%); os 4 pacientes restantes tiveram aumentos de 7 a 24% no LDL-colesterol. Cinco dos 29 pacientes apresentaram ausência de função nos receptores de LDL-colesterol. Destes, 2 apresentavam um *shunt* portocava e não apresentaram redução significativa no LDL-colesterol. Os 3 pacientes restantes que eram receptores negativos tiveram uma redução média de 22%.

### Uso em Síndrome Isquêmica Aguda

No estudo clínico “Redução da Isquemia Miocárdica através da Redução Intensiva dos Níveis de Colesterol”, mais conhecido como estudo MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), foram estudados os efeitos da terapia com atorvastatina em eventos isquêmicos e sobre a mortalidade total. Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foram avaliados 3.086 pacientes com síndromes coronárias agudas, angina instável ou infarto do miocárdio não transmural. Os pacientes foram tratados com procedimentos convencionais incluindo dieta alimentar mais atorvastatina 80 mg ou placebo, administrado diariamente, por um período médio de tratamento de 16 semanas. Os níveis finais de LDL-colesterol, colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides foram 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL e 139 mg/dL, respectivamente, no grupo tratado com atorvastatina; e 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL e 187 mg/dL, respectivamente, no grupo utilizando placebo. A atorvastatina reduziu significativamente o risco de morte e eventos isquêmicos (Figura 1) em 16%. O risco de re-hospitalização para angina do peito com evidências documentadas de isquemia miocárdica foi reduzido significativamente em 26%. A atorvastatina reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos de forma semelhante e consistente em todos os valores de LDL-colesterol basais. Além disso, a atorvastatina reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos, de maneira semelhante, tanto em pacientes com infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q) como em pacientes com angina instável, em homens e em mulheres e em pacientes com idade ≤ 65 anos e > 65 anos.





**Figura 1.** Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.

### **Prevenção de Complicações Cardiovasculares**

#### Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

O estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) é um estudo de desenho fatorial 2x2 randomizado comparando dois regimes anti-hipertensivos em um total de 19.342 pacientes (braço Redutor da Pressão Arterial – ASCOT-BPLA), bem como os efeitos da adição de 10 mg de atorvastatina comparado com placebo em 10.305 pacientes (braço de redução lipídica – ASCOT-LLA) em eventos coronarianos fatais e não fatais. Foram avaliados 19.257 e 10.240 pacientes no ASCOT-BPLA e no ASCOT-LLA, respectivamente.

#### *No estudo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm*

O efeito dos regimes de tratamento baseados em anlodipino (5-10 mg) (n=9.681) ou atenolol (50-100 mg) (n=9661) foi comparado em um desenho prospectivo, randomizado, aberto, cego para o desfecho (PROBE) em 19.342 pacientes hipertensos, com  $\geq 40$  a  $< 80$  anos de idade, sem infarto do miocárdio ou tratamento de angina prévios, com pelo menos três dos seguintes fatores de risco cardiovascular predefinidos: sexo masculino, idade  $> 55$  anos, fumante, diabetes Tipo 2, história de evento de doença arterial coronariana que ocorreu em parente de primeiro grau antes da idade de 55 anos (homens) ou de 60 anos (mulheres), total-C: HDL  $\geq 6$ , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, evento cerebrovascular prévio, anormalidades específicas do eletrocardiograma (ECG), proteinúria/albuminúria.

Para alcançar metas de pressão arterial (PA) adicionais ( $< 140/90$  mmHg em pacientes não diabéticos,  $< 130/80$  mmHg em pacientes diabéticos), perindopril (4-8 mg) poderia ser adicionado ao grupo de anlodipino e bendroflumetiazida potássica (1,25-2,5 mg) ao grupo de atenolol. O tratamento de terceira linha foi com sistema terapêutico gastrointestinal (GITS) de doxazosina em forma de comprimidos de liberação controlada (4-8 mg) em ambos os braços.

O estudo ASCOT-BPLA foi interrompido prematuramente após 903 eventos primários (infarto do miocárdio não fatal e doença arterial coronariana fatal) com um seguimento mediano de 5,5 anos devido a benefício significativo do regime baseado em anlodipino nos seguintes desfechos secundários: mortalidade de todas as causas, mortalidade cardiovascular (CV) e acidente vascular cerebral. O estudo tinha sido planejado para necessitar de, pelo menos, 1.150 desfechos primários.

O desfecho primário de infarto do miocárdio não fatal + doença arterial coronariana fatal não alcançou significância estatística comparando o grupo anlodipino com o grupo atenolol. Os desfechos secundários de total de eventos coronarianos, mortalidade de todas as causas, acidente vascular cerebral fatal e não fatal foram estatisticamente significativamente reduzidos ao comparar o grupo anlodipino com o grupo atenolol.

Nos 19.257 pacientes avaliáveis para eficácia, a incidência dos desfechos primários e secundários está descrita na **Tabela 5:**



**Tabela 5**

| <b>Evento</b>   | <b>Tratamento baseado em anlodipino<br/>N=9.639<br/>n (%)</b> | <b>Tratamento baseado em atenolol<br/>N=9.618<br/>n (%)</b> | <b>Redução do risco (%)</b> | <b>Valor de p<br/>Log Rank</b> |
|---|---|---|-----------------------------|--------------------------------|
| IM <sup>a</sup> não fatal + doença arterial coronariana ( <i>endpoint</i> primário) | 429 (4,5)   | 474 (4,9)   | 10                          | 0,105                          |
| Total de eventos e procedimentos cardiovasculares <sup>b</sup>                      | 1.362 (14,1)  | 1.602 (16,7)  | 16                          | <0,001                         |
| Total de eventos coronarianos <sup>c</sup>  | 753 (7,8)   | 852 (8,9)   | 13                          | 0,007                          |
| IM não fatal (exceto IM silencioso) + doença arterial coronariana fatal             | 390 (4,0)   | 444 (4,6)   | 13                          | 0,046                          |
| Mortalidade de todas causas   | 738 (7,7)   | 820 (8,5)   | 11                          | 0,025                          |
| Mortalidade cardiovascular <sup>d</sup>   | 263 (2,7)   | 342 (3,6)   | 24                          | <0,001                         |
| AVC fatal e não fatal   | 327 (3,4)   | 422 (4,4)   | 23                          | <0,001                         |
| Insuficiência cardíaca fatal e não fatal  | 134 (1,4)   | 159 (1,7)   | 16                          | 0,126                          |

<sup>a</sup>: IM = infarto do miocárdio; AVC = acidente vascular cerebral  
<sup>b</sup>: mortalidade cardiovascular, IM não fatal (sintomático e silencioso), angina instável, angina estável crônica, arritmias potencialmente fatais, insuficiência cardíaca não fatal, derrame não fatal, ataque isquêmico transitório (AIT), déficit neurológico isquêmico reversível (RIND), trombozes vasculares retinianas, doença arterial periférica e procedimentos de revascularização  
<sup>c</sup>: Doença arterial coronariana fatal, IM não fatal (sintomático e silencioso), angina estável crônica, angina instável, insuficiência cardíaca fatal e não fatal  
<sup>d</sup>: inclui RIND

A pressão arterial (PAS/PAD) diminuiu significativamente em ambos os regimes de tratamento quando comparada à linha de base (valores de  $p < 0,001$ ). As reduções de PAS/PAD a partir da linha de base foram significativamente maiores com o regime baseado em anlodipino do que com o regime baseado em atenolol (-27,5/-17,7 mmHg comparado a -25,7/-15,6 mmHg, respectivamente) e os valores de  $p$  das diferenças entre ambos os grupos foi  $< 0,001$  para a PAS e PAD.

#### *No estudo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid-Lowering Arm*

No estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA), o efeito da atorvastatina na doença coronária fatal e não fatal foi avaliada em 10305 pacientes hipertensos de 40 a 80 anos de idade (média de 63 anos), sem histórico de infarto do miocárdio e com níveis de triglicérides  $< 6,5$  mmol/L (251 mg/dL). Além disso, apresentavam pelo menos três dos seguintes fatores de risco cardiovasculares: sexo masculino, idade  $> 55$  anos, tabagismo, diabetes, história de DAC em parente de primeiro grau, colesterol total/HDL  $> 6$ , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, histórico de evento cerebrovascular, anormalidade específica ao eletrocardiograma e proteinúria/albuminúria. Neste estudo duplo-cego, controlado por placebo, os pacientes foram tratados com medicação anti-hipertensiva (meta de PA  $< 140/90$  mmHg para não diabéticos e  $< 130/80$  mmHg para diabéticos) e alocados para receber atorvastatina 10 mg/dia ( $n=5.168$ ) ou placebo ( $n=5.137$ ). Considerando que o resultado do tratamento com a atorvastatina em comparação com o placebo excedeu o limiar de significância, em uma análise interina dos dados, o braço de redução lipídica foi encerrado precocemente (ASCOT-LLA) com 3,3 anos de seguimento ao invés de 5 anos, como originalmente planejado. Além disso, a pressão arterial foi bem controlada e foi similar em pacientes tratados com atorvastatina e com placebo. Estas alterações persistiram durante todo o período de tratamento.



A atorvastatina reduziu os índices relacionados aos seguintes eventos:

| Evento  | Redução do Risco (%) | Nº de Eventos (atorvastatina vs. Placebo) | Valor de p |
|---|----------------------|---|------------|
| <b>Eventos coronários (doença coronária fatal + infarto do miocárdio não fatal)</b> | 36%                  | 100 vs. 154                               | 0,0005     |
| <b>Total de eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização</b>        | 20%                  | 389 vs. 483                               | 0,0008     |
| <b>Total de eventos coronários</b>  | 29%                  | 178 vs. 247                               | 0,0006     |
| <b>Acidente vascular cerebral fatal e não fatal*</b>                                | 26%                  | 89 vs. 119                                | 0,0332     |

\*Embora a redução de AVC fatal e não fatal não tenha alcançado o nível de significância predefinido ( $p=0,01$ ), foi observada uma tendência favorável à redução de 26% do risco relativo.

A mortalidade total e a mortalidade cardiovascular não foram reduzidas de forma significativa, apesar de ter sido observada uma tendência favorável.

#### *No estudo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial 2x2*

A análise fatorial 2x2 pré-especificada do ASCOT investigou o efeito diferencial potencial (interação) da adição de atorvastatina ao grupo de anlodipino comparado a atenolol no ASCOT-LLA.

Para os 10.305 pacientes incluídos no ASCOT-LLA, havia 5168 pacientes no grupo de atorvastatina (2584 pacientes receberam anlodipino e 2584 pacientes receberam atenolol) e 5137 no grupo placebo (2554 pacientes receberam anlodipino e 2583 pacientes receberam atenolol).

As reduções de risco no desfecho composto de infarto do miocárdio não fatal e doença arterial coronariana fatal foram baseadas nos 10.240 pacientes avaliáveis para eficácia.

A combinação de anlodipino com atorvastatina resultou em significativa redução de risco na composição do desfecho primário de doença arterial coronariana fatal e infarto do miocárdio não fatal por:

- 53% (IC 95% de 31%-68%,  $p < 0,0001$ ) comparado ao anlodipino + placebo
- 39% (IC 95% de 8%-59%,  $p < 0,016$ ) comparado ao atenolol + atorvastatina

O valor de p para a interação foi de 0,027, que não é estatisticamente significativo no nível pré-especificado de 0,01.

A pressão arterial (PAS/PAD) diminuiu significativamente em todos os quatro regimes de tratamento quando comparada à linha de base (valores de  $p < 0,001$ ). As reduções de PAS/PAD da linha de base foram significativamente maiores com os regimes baseados em anlodipino do que com os regimes baseados em atenolol (-26,5/-15,6 mmHg vs. -24,7/-13,6 mmHg para anlodipino mais atorvastatina vs. atenolol mais atorvastatina e -27,1/-15,8 mmHg vs. -24,1/-13,6 mmHg para anlodipino mais placebo vs. atenolol mais placebo, respectivamente). Os valores de p nas diferenças entre os dois grupos foram todos  $< 0,01$  para a PAS e PAD.

#### Estudo Colaborativo Atorvastatina Diabetes (CARDS)

No Estudo Colaborativo Atorvastatina Diabetes (CARDS), o efeito da atorvastatina na doença cardiovascular fatal e não fatal foi avaliada em 2.838 pacientes com diabetes Tipo 2, com 40 a 75 anos de idade, sem história prévia de doença cardiovascular e com LDL  $\leq 4,14$  mmol/L (160 mg/dL) e triglicérides  $\leq 6,78$  mmol/L (600 mg/dL). Além disso, todos os pacientes tinham pelo menos um dos seguintes fatores de risco: hipertensão, tabagismo, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com atorvastatina 10 mg uma vez ao dia ( $n=1.428$ ) ou placebo ( $n=1.410$ ) e acompanhados, em média, por 3,9 anos.

Uma vez que o efeito do tratamento com atorvastatina sobre o desfecho primário preencheu as regras pré-definidas de eficácia para a interrupção do estudo, o CARDS foi terminado 2 anos antes do esperado. O efeito da atorvastatina na redução do risco absoluto e relativo foi o seguinte:



| Eventos  | Risco relativo de redução (%) | Sem eventos (atorvastatina vs. placebo) | Valor de p |
|--|-------------------------------|---|------------|
| Principais eventos cardiovasculares (IAM fatal e não fatal, IM silencioso, morte por doença arterial coronariana aguda, angina instável, CRM, ACTP, revascularização, AVC) | 37%                           | 83 vs. 127                              | 0,0010     |
| IM (fatal e não fatal, IM silencioso)  | 42%                           | 38 vs. 64                               | 0,0070     |
| AVC (fatal e não fatal)  | 48%                           | 21 vs. 39                               | 0,0163     |

IAM = infarto agudo do miocárdio; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IM = infarto do miocárdio; ACTP = angioplastia coronária transluminal percutânea.

Não houve evidência de diferenças efetivas no tratamento dos pacientes em relação ao sexo, idade ou nível de colesterol-LDL no pré-tratamento.

Uma redução no risco de morte de 27% (82 mortes no grupo placebo comparado a 61 mortes no braço tratado) foi observada com uma significância estatística limítrofe ( $p=0,0592$ ).

A incidência geral dos eventos adversos e eventos adversos graves foi similar entre os grupos sob tratamento.

#### Aterosclerose

No estudo de Reversão da Aterosclerose com Terapia Hipolipemiante Intensiva (REVERSAL), o efeito da atorvastatina 80 mg e da pravastatina 40 mg na aterosclerose coronária foi avaliado pelo ultra-som intravascular (USIV), durante a angiografia, em pacientes com doença arterial coronariana. Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado, o USIV foi realizado em 502 pacientes no pré-tratamento e após 18 meses. No grupo tratado com atorvastatina ( $n=253$ ), a mudança média percentual observada no volume total do ateroma (critério principal do estudo), quando comparado ao pré-tratamento, foi de -0,4% ( $p=0,98$ ) e de +2,7% ( $p=0,001$ ) no grupo da pravastatina ( $n=249$ ). Quando comparados aos da pravastatina, os efeitos da atorvastatina foram estatisticamente significativos ( $p=0,02$ ).

No grupo da atorvastatina o LDL-colesterol foi reduzido para uma média de  $78,9 \text{ mg/dL} \pm 30$  quando comparado ao pré-tratamento, (cujo valor é de  $150 \text{ mg/dL} \pm 28$ ), e no grupo da pravastatina o LDL-C foi reduzido para uma média de  $110 \text{ mg/dL} \pm 26$  quando comparado ao pré-tratamento (cujo valor é de  $150 \text{ mg/dL} \pm 26$ ,  $p < 0,0001$ ). A atorvastatina também reduziu significativamente o colesterol total médio em 34,1% (pravastatina: -18,4%,  $p < 0,0001$ ), os triglicérides médios em 20% (pravastatina: -6,8%,  $p < 0,0009$ ), e a apolipoproteína B média em 39,1% (pravastatina: -22,0%,  $p < 0,001$ ). A atorvastatina aumentou o HDL-colesterol médio em 2,9% (pravastatina: +5,6%,  $p=NS$ ). Ocorreu uma redução média de 36,4% no PCR no grupo da atorvastatina comparada a uma redução de 5,2% no grupo tratado com pravastatina ( $p < 0,0001$ ).

O perfil de segurança e tolerabilidade dos 2 grupos de tratamento foi comparável.

#### AVC recorrente

No estudo de Prevenção do AVC pela Redução Agressiva nos Níveis de Colesterol (SPARCL – *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), os efeitos da atorvastatina 80 mg diários ou placebo sobre o AVC foram avaliados em 4.731 pacientes que apresentavam AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) dentro do período de 6 meses e sem histórico de doença cardíaca coronária (DCC). Os pacientes eram 60% homens, 21 a 92 anos de idade (idade média de 63 anos), e uma média de LDL basal de  $133 \text{ mg/dL}$  ( $3,4 \text{ mmol/L}$ ). O LDL-colesterol médio foi de  $73 \text{ mg/dL}$  ( $1,9 \text{ mmol/L}$ ) durante o tratamento com atorvastatina e  $129 \text{ mg/dL}$  ( $3,3 \text{ mmol/L}$ ) durante o tratamento com placebo. O acompanhamento médio foi de 4,9 anos.

A atorvastatina 80 mg reduziu o risco de desfecho primário de AVC fatal e não fatal em 15% (razão de riscos [HR] 0,85; IC 95%, 0,72-1,00;  $p=0,05$  ou HR 0,84; IC 95% 0,71-0,99;  $p=0,03$  após ajuste para fatores basais) comparado com o placebo. A atorvastatina 80 mg reduziu significativamente o risco de eventos coronarianos principais (HR 0,67; IC 95% 0,51-0,89;  $p=0,006$ ), qualquer evento de DCC (HR 0,60; IC 95% 0,48-0,74;  $p < 0,001$ ), e procedimentos de revascularização (HR 0,57; IC 95%, 0,44-0,74;  $p < 0,001$ ).

Em uma análise *post-hoc*, a atorvastatina 80 mg reduziu a incidência de AVC isquêmico (218/2.365, 9,2% comparado a 274/2.366, 11,6%,  $p=0,01$ ) e aumentou a incidência de AVC hemorrágico (55/2.365, 2,3%



comparado a 33/2.366, 1,4%,  $p=0,02$ ) comparado ao placebo. A incidência de AVC hemorrágico fatal foi similar entre os grupos (17 de atorvastatina comparado a 18 de placebo). A redução do risco de eventos cardiovasculares com atorvastatina 80 mg foi demonstrada em todos os grupos de pacientes exceto nos pacientes que entraram no estudo com AVC hemorrágico e apresentaram AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina comparado a 2 de placebo), onde o número de eventos foi muito pequeno para discernir risco e benefício.

Em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg houve poucos casos de AVC de qualquer tipo (265 de atorvastatina comparado a 311 de placebo) e poucos eventos de DCC (123 de atorvastatina comparado a 204 de placebo). A mortalidade total foi similar nos grupos de tratamento (216 de atorvastatina comparado a 211 de placebo). A incidência total de eventos adversos e eventos adversos graves foi similar entre os grupos de tratamento.

### Prevenção Secundária de Eventos Cardiovasculares

No estudo Tratamento até Novas Metas (TNT), o efeito da atorvastatina 80 mg/dia comparado a atorvastatina 10 mg/dia na redução de eventos cardiovasculares foi avaliado em 10.001 indivíduos (94% de raça branca, 81% de sexo masculino, 38%  $\geq 65$  anos de idade) com doença coronariana clinicamente evidente que tinham atingido a meta de LDL-C  $< 130$  mg/dL após completarem o período de introdução de 8 semanas com atorvastatina 10 mg/dia, em regime aberto. Os indivíduos foram randomizados para receber 10 mg/dia ou 80 mg/dia de atorvastatina e acompanhados por uma duração mediana de 4,9 anos. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol não-HDL e HDL na semana 12 foram de 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL e 47 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina e 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL e 48 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 10 mg de atorvastatina.

O tratamento com atorvastatina 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de eventos cardiovasculares maiores(MCVE) (434 eventos no grupo recebendo 80 mg/dia vs. 548 eventos no grupo recebendo 10 mg/dia) com uma redução do risco absoluto de 2,2% e do risco relativo de 22%.

A atorvastatina 80 mg reduziu significativamente o risco conforme segue:

| Desfecho Significativo   | atorvastatina 10 mg<br>(n=5.006) |      | atorvastatina 80 mg<br>(n=4.995) |      | Razão de risco <sup>a</sup><br>(IC 95%) |
|--|----------------------------------|------|----------------------------------|------|---|
| Desfecho primário*   | n                                | %    | n                                | %    |   |
| Primeiro desfecho cardiovascular importante                                      | 548                              | 10,9 | 434                              | 8,7  | 0,78 (0,69; 0,89)                       |
| <b>Componentes do desfecho primário</b>  |                                  |      |                                  |      |   |
| IM não fatal, não relacionado ao procedimento                                    | 308                              | 6,2  | 243                              | 4,9  | 0,78 (0,66; 0,93)                       |
| Acidente vascular cerebral (fatal e não fatal)                                   | 155                              | 3,1  | 117                              | 2,3  | 0,75 (0,59; 0,96)                       |
| <b>Desfechos secundários**</b>   |                                  |      |                                  |      |   |
| Primeira ICC com hospitalização  | 164                              | 3,3  | 122                              | 2,4  | 0,74 (0,59; 0,94)                       |
| Primeiro CABG ou outro procedimento de revascularização coronariana <sup>b</sup> | 904                              | 18,1 | 667                              | 13,4 | 0,72 (0,65; 0,80)                       |
| Primeiro desfecho documentado de angina <sup>b</sup>                             | 615                              | 12,3 | 545                              | 10,9 | 0,88 (0,79; 0,99)                       |

<sup>a</sup> atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg

<sup>b</sup> componente de outros desfechos secundários

\* desfecho eventos cardiovasculares maiores.(MCVE): morte devido doença coronariana, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca ressuscitada e acidente vascular cerebral fatal e não fatal.

\*\* desfechos secundários não incluídos no desfecho primário

IC: intervalo de confiança; IM: infarto do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; CABG: desvio da artéria coronária.

Os intervalos de confiança dos desfechos secundários não foram ajustados para comparações múltiplas.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação à mortalidade por todas as causas: 282 (5,6%) no grupo de atorvastatina 10 mg/dia comparado a 284 (5,7%) no grupo de atorvastatina 80 mg/dia. A proporção de pacientes com óbito cardiovascular, incluindo os componentes de óbito decorrente de ICC e acidente vascular cerebral fatal foi numericamente menor no grupo recebendo tratamento com



atorvastatina 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina 10 mg. A proporção de indivíduos com óbito não cardiovascular foi numericamente maior no grupo recebendo tratamento com atorvastatina 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina 10 mg.

No estudo Redução Incremental nos Desfechos Através da Redução Agressiva dos Lipídeos (IDEAL), o tratamento com atorvastatina 80 mg/dia foi comparado ao tratamento com sinvastatina 20 mg/dia a 40 mg/dia em 8888 indivíduos com até 80 anos de idade e com histórico de ICC, para avaliar se poderia ser atingida uma redução no risco cardiovascular. Os pacientes eram na maioria de sexo masculino (81%), de raça branca (99%) e com idade média de 61,7 anos, apresentando níveis médios de LDL-C de 121,5 mg/dL por ocasião da randomização; 76% estavam recebendo terapia com estatina. Neste estudo prospectivo, randomizado, aberto, com desfecho cego (PROBE) sem período de introdução, os indivíduos foram acompanhados por uma duração mediana de 4,8 anos. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol HDL e não-HDL na semana 12 eram de 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL e 100 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina e 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL e 132 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 20 mg a 40 mg de sinvastatina.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação ao desfecho primário, a taxa de primeiro evento coronariano importante (doença coronariana fatal, infarto do miocárdio não fatal e parada cardíaca ressuscitada): 411 (9,3%) no grupo recebendo atorvastatina 80 mg/dia comparado a 463 (10,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg a 40 mg/dia, razão de risco 0,89, IC de 95% 0,78-1,01,  $p=0,07$ .

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento com relação à mortalidade por todas as causas: 366 (8,2%) no grupo recebendo atorvastatina 80 mg/dia comparado a 374 (8,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg a 40 mg/dia. A proporção de pacientes com óbito cardiovascular ou não cardiovascular foi similar aos grupos recebendo atorvastatina 80 mg e sinvastatina 20 mg a 40 mg.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

Caduet<sup>®</sup> combina dois mecanismos de ação: a ação do anlodipino, uma diidropiridina, como antagonista do cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e a inibição da HMG-CoA redutase pela atorvastatina. O componente anlodipino do Caduet<sup>®</sup> inibe o influxo transmembrana do íon cálcio no interior da musculatura lisa cardíaca e vascular. O componente atorvastatina de Caduet<sup>®</sup> é um inibidor seletivo e competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima limitante responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato, um precursor dos esteróis, inclusive do colesterol.

#### **Farmacodinâmica do anlodipino**

O anlodipino é um inibidor do influxo de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio no interior da musculatura lisa cardíaca e vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva do anlodipino deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

- dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.

- o mecanismo de ação também envolve, provavelmente, a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arterial (angina de Prinzmetal ou angina variante) e abranda a vasoconstrição coronariana induzida pelo fumo.

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significativas na pressão arterial (PA) durante um intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto do indivíduo em pé. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes com angina, a administração de dose única diária de anlodipino aumenta o tempo total de exercício, tempo de início da angina e tempo para atingir 1 mm de depressão no segmento ST, além de diminuir a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.





O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípides plasmáticos, sendo adequado para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

#### *Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária (DAC)*

Os efeitos do anlodipino em morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de aterosclerose coronária e aterosclerose carótida foram avaliados no estudo clínico: Avaliação Prospectiva Randomizada dos Efeitos Vasculares de Norvasc® (PREVENT – *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*). Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, acompanhou por três anos 825 pacientes com doença arterial coronária definida angiograficamente. A população incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (45%), angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) na linha de base (42%) ou história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45% dos pacientes) a 3 ou mais vasos doentes (21% dos pacientes). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica > 95 mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho decidiu, de modo cego, sobre os eventos cardiovasculares maiores (MCVE). Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da velocidade de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento das camadas íntima e média da carótida. Foi observada uma redução significativa (-31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP), revascularização cirúrgica do miocárdio, hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Também foi observada uma redução significativa (-42%) nos procedimentos de revascularização (ACTP e revascularização cirúrgica do miocárdio) em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (-33%) menor para angina instável em pacientes tratados com o anlodipino quando comparado ao grupo placebo.

#### *Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca*

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA II e IV demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliado pela tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo-controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), demonstrou que o anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em um estudo placebo-controlado com anlodipino (PRAISE-2) de acompanhamento de longo prazo em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA III e IV, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica preexistente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar apesar de não existir diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado ao placebo.

#### **Farmacodinâmica da atorvastatina**

A atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitante responsável pela conversão da HMG-CoA a mevalonato, um precursor dos esteróis, inclusive do colesterol. Em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e dislipidemia mista, a atorvastatina reduz o colesterol total, LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) e apolipoproteína B. A atorvastatina também reduz o colesterol de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-C) e os triglicérides, e produz aumentos variáveis no HDL-C (lipoproteína de alta densidade).

A atorvastatina diminui os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, e do aumento do número de receptores de LDL hepáticos na superfície da célula, o que aumenta a absorção e o catabolismo do LDL.

A atorvastatina reduz a produção e o número de partículas de LDL. Produz um aumento marcante e prolongado na atividade do receptor de LDL, além de promover uma alteração benéfica na qualidade das partículas de LDL circulantes. A atorvastatina é eficaz na redução de LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que não responde normalmente à medicação de redução lipídica.



A atorvastatina e alguns de seus metabólitos são farmacologicamente ativos em humanos. O principal sítio de ação da atorvastatina é o fígado, que é o principal local de síntese de colesterol e depuração de LDL. A redução do LDL-colesterol está mais relacionada à dose do medicamento do que à concentração sistêmica do fármaco. A individualização da dose do medicamento deve ser baseada na resposta terapêutica (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Em um estudo dose-resposta, a atorvastatina (10-80 mg) demonstrou reduzir as concentrações de colesterol total (30-46%), LDL-colesterol (41-61%), apolipoproteína B (34-50%) e triglicérides (14-33%). Estes resultados são compatíveis com pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, incluindo pacientes com diabetes melito não insulino-dependentes.

Em pacientes com hipertrigliceridemia isolada, a atorvastatina reduz o colesterol total, o LDL-colesterol, o VLDL-colesterol, a apolipoproteína B, triglicérides e não-HDL-colesterol, e aumenta o HDL-colesterol. Em pacientes com disbetalipoproteinemia, a atorvastatina reduz o colesterol de lipoproteína de densidade intermediária (IDL-C).

Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipo IIa e IIb reunidos em 24 estudos controlados, o aumento percentual médio a partir da linha basal no HDL-colesterol para atorvastatina (10-80 mg) foi de 5,1% a 8,7% de maneira não relacionada à dose. Além disso, a análise destes dados demonstrou uma redução significativa relacionada à dose nas proporções de colesterol-total/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol, variando de -29% a -44% e -37% a -55%, respectivamente.

## **Propriedades Farmacocinéticas**

### **Absorção**

*Em estudos com Caduet<sup>®</sup>:* foram observados dois picos de níveis plasmáticos distintos após administração oral. O primeiro entre 1 e 2 horas após a administração é atribuído à atorvastatina, o segundo entre 6 e 12 horas após a administração é atribuído ao anlodipino. A taxa e a extensão da absorção (biodisponibilidade) do anlodipino e da atorvastatina a partir do Caduet<sup>®</sup> não são significativamente diferentes da biodisponibilidade do anlodipino e da atorvastatina administrados separadamente, como avaliado pela C<sub>máx</sub>: 101% (IC 90%: variando entre 98 e 104) e AUC: 100% (IC 90%: variando entre 97 e 103) para o componente anlodipino e C<sub>máx</sub>: 94% (IC 90%: variando entre 85 e 104) e AUC: 105% (IC 90%: variando entre 99 e 111) para o componente atorvastatina, respectivamente.

A biodisponibilidade do componente anlodipino não foi afetada pela ingestão de alimentos como avaliado pela C<sub>máx</sub>: 105% (IC 90%: variando entre 99 e 111) e AUC: 101% (IC 90%: variando entre 97 e 105). Embora o alimento diminua a taxa e a extensão de absorção da atorvastatina a partir de Caduet<sup>®</sup> em aproximadamente 32% e 11%, respectivamente, como avaliado pela C<sub>máx</sub>: 68% (IC 90%: variando entre 60 e 79) e AUC: 89% (IC 90%: variando entre 83 e 95), reduções similares nas concentrações plasmáticas após ingestão de alimentos têm sido observadas com a atorvastatina quando administrada isoladamente sem redução no efeito sobre o LDL-colesterol (vide a seguir).

*Em estudos com anlodipino:* após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos de níveis plasmáticos entre 6 a 12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64% e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. Os estudos *in vitro* demonstraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

A absorção do anlodipino não é alterada pela ingestão de alimentos.

*Em estudos com atorvastatina:* a atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral e concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A extensão da absorção e as concentrações plasmáticas aumentam em proporção à sua dose. A atorvastatina em comprimidos apresenta biodisponibilidade entre 95% a 99% em comparação à solução. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 14% e a disponibilidade sistêmica da atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase é de aproximadamente 30%. A baixa disponibilidade sistêmica é atribuída à depuração pré-sistêmica na mucosa gastrointestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem. Embora o alimento diminua a taxa e a extensão da absorção do fármaco em aproximadamente 25% e 9%, respectivamente, como observado através da C<sub>máx</sub> e da AUC, a redução no LDL-colesterol é similar quando a atorvastatina é administrada com ou sem alimentos. As concentrações plasmáticas de atorvastatina são mais baixas (aproximadamente 30% para C<sub>máx</sub> e AUC) após a administração do





medicamento à noite quando comparada à administração pela manhã. Entretanto, a redução no LDL-colesterol é a mesma independente da hora em que o medicamento é administrado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

### **Distribuição**

*Em estudos com atorvastatina:* o volume médio de distribuição da atorvastatina é de aproximadamente 381 L. A atorvastatina apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas igual ou superior a 98%. Uma proporção glóbulo vermelho do sangue/plasma de aproximadamente 0,25 indica baixa penetração do fármaco nos glóbulos vermelhos do sangue (eritrócitos).

### **Metabolismo e Excreção**

*Em estudos com anlodipino:* a meia-vida de eliminação terminal plasmática é de cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis do *steady-state* plasmático são obtidos após 7 a 8 dias de doses consecutivas. O anlodipino é amplamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos com 10% do fármaco inalterado e 60% dos metabólitos excretados na urina.

*Em estudos com atorvastatina:* a atorvastatina é amplamente metabolizada a derivados orto e para-hidroxilados e a vários produtos de beta-oxidação. A inibição da HMG-CoA redutase pelos metabólitos orto e para-hidroxilados *in vitro* é equivalente àquela observada com a atorvastatina. Aproximadamente 70% da atividade inibitória circulante sobre a HMG-CoA redutase é atribuída aos metabólitos ativos. Estudos *in vitro* sugerem a importância do metabolismo da atorvastatina pelo citocromo P4503A4, de acordo com a ocorrência de concentrações plasmáticas elevadas de atorvastatina em humanos após coadministração com eritromicina, um inibidor conhecido desta isoenzima. Estudos *in vitro* também indicaram que a atorvastatina é um inibidor fraco do citocromo P4503A4. A coadministração de atorvastatina e terfenadina não produziu um efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas da terfenadina, um composto predominantemente metabolizado pelo citocromo P4503A4. Portanto, é improvável que a atorvastatina altere significativamente a farmacocinética de outros substratos do citocromo P4503A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas). Em animais, o metabólito orto-hidroxilado sofre posteriormente glicuronidação. A atorvastatina e seus metabólitos são eliminados principalmente na bile, após metabolismo hepático e/ou extra-hepático. Entretanto, o fármaco parece não sofrer recirculação entero-hepática. A meia-vida de eliminação plasmática média da atorvastatina em humanos é de aproximadamente 14 horas, mas a meia-vida da atividade inibitória para a HMG-CoA redutase é de 20 a 30 horas, devido à contribuição dos metabólitos ativos. Menos de 2% de uma dose é recuperada na urina após administração oral.

### **Populações Especiais**

#### Insuficiência Hepática

*Em estudos com anlodipino:* pacientes com insuficiência hepática apresentam *clearance* de anlodipino reduzido, com um aumento resultante na AUC de aproximadamente 40-60%.

*Em estudos com atorvastatina:* as concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam acentuadamente (cerca de 16 vezes na C<sub>máx</sub> e 11 vezes na AUC) em pacientes com hepatopatia alcoólica crônica (classe B de Child-Pugh) (vide item 4. Contraindicações).

#### Insuficiência Renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

*Em estudos com anlodipino:* alterações nas concentrações plasmáticas do anlodipino não estão relacionadas ao grau de insuficiência renal. O anlodipino não é dialisável.

*Em estudos com atorvastatina:* disfunção renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou no efeito da atorvastatina como hipolipemiante. Portanto, não é necessário o ajuste de dose em pacientes com disfunção renal.

#### Sexo

*Em estudos com atorvastatina:* as concentrações plasmáticas de atorvastatina em mulheres são diferentes das observadas nos homens (aproximadamente 20% mais altas para C<sub>máx</sub> e 10% mais baixas para AUC). Entretanto, não há diferenças clinicamente significativas do efeito nos lípidos entre homens e mulheres.



## Idosos

*Em estudos com anlodipino:* o tempo para alcançar o pico de concentração plasmática de anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos, o *clearance* tende a estar diminuído resultando em aumentos na AUC e na meia-vida de eliminação. Aumentos na AUC e na meia-vida de eliminação em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ocorreram conforme o esperado para pacientes com a idade do grupo estudado. O anlodipino, utilizado em doses similares em pacientes jovens e idosos, é igualmente bem tolerado.

*Em estudos com atorvastatina:* as concentrações plasmáticas de atorvastatina se apresentam mais elevadas (aproximadamente 40% para C<sub>máx</sub> e 30% para AUC) em indivíduos idosos saudáveis (65 anos de idade ou mais) do que em adultos jovens. O estudo ACCESS avaliou especificamente pacientes idosos com relação ao alcance das metas do tratamento segundo o Programa Nacional de Colesterol dos EUA (NCEP – *National Cholesterol Education Program*). O estudo incluiu 1.087 pacientes com menos de 65 anos, 815 pacientes com mais de 65 anos e 185 pacientes com mais de 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance da meta do tratamento de lipídeos.

## Crianças

Dados farmacocinéticos na população pediátrica não estão disponíveis.

## Interações Medicamentosas

O efeito de medicamentos coadministrados sobre a farmacocinética de atorvastatina, bem como o efeito da atorvastatina sobre a farmacocinética de medicamentos coadministrados é resumido nas Tabelas 1 e 2 (vide item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas):

**Tabela 1 – Efeitos na farmacocinética da atorvastatina devido à coadministração de medicamentos**

| Medicamento coadministrado e Regime de Dose                            | atorvastatina           |                                   |  |
|--|-------------------------|-----------------------------------|--|
|  | Dose (mg)               | Alteração na AUC <sup>&amp;</sup> | Alteração na C <sub>máx</sub> <sup>&amp;</sup> |
| <sup>#</sup> ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose estável                  | 10 mg QD por 28 dias    | ↑ 7,7 vezes                       | ↑ 9,7 vezes                                    |
| <sup>#</sup> tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID por 7 dias     | 10 mg, SD               | ↑ 8,4 vezes                       | ↑ 7,6 vezes                                    |
| <sup>#</sup> telaprevir 750 mg q8h por 10 dias                         | 20 mg, SD               | ↑ 6,9 vezes                       | ↑ 9,6 vezes                                    |
| <sup>#</sup> boceprevir 800 mg TID por 7 dias                          | 40 mg, SD               | ↑ 2,30 vezes                      | ↑ 2,66 vezes                                   |
| <sup>#</sup> lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID por 14 dias     | 20 mg QD por 4 dias     | ↑ 5,9 vezes                       | ↑ 4,7 vezes                                    |
| <sup>#,†</sup> saquinavir 400 mg BID/ ritonavir 400mg BID por 15 dias  | 40 mg QD por 4 dias     | ↑ 2,9 vezes                       | ↑ 3,3 vezes                                    |
| <sup>#</sup> clarithromicina 500 mg BID por 9 dias                     | 80 mg QD por 8 dias     | ↑ 3,4 vezes                       | ↑ 4,4 vezes                                    |
| <sup>#</sup> darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID por 9 dias      | 10 mg QD por 4 dias     | ↑ 2,4 vezes                       | ↑ 1,3 vezes                                    |
| <sup>#</sup> itraconazol 200 mg QD por 4 dias                          | 40 mg, SD               | ↑ 2,3 vezes                       | ↑ 0,2 vez                                      |
| <sup>#</sup> fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID por 14 dias | 10 mg QD por 4 dias     | ↑ 1,5 vezes                       | ↑ 1,8 vezes                                    |
| <sup>#</sup> fosamprenavir 1400 mg BID por 14 dias                     | 10 mg QD por 4 dias     | ↑ 1,3 vezes                       | ↑ 3,0 vezes                                    |
| <sup>#</sup> nelfinavir 1250 mg BID por 14 dias                        | 10 mg QD por 28 dias    | ↑ 0,74 vez                        | ↑ 1,2 vezes                                    |
| <sup>#</sup> Suco de <i>Grapefruit</i> , 240 mL QD*                    | 40 mg, SD               | ↑ 0,37 vez                        | ↑ 0,16 vez                                     |
| diltiazem 240 mg QD por 28 dias  | 40 mg, SD               | ↑ 0,51 vez                        | 0 vez  |
| eritromicina 500 mg QID por 7 dias                                     | 10 mg, SD               | ↑ 0,33 vez                        | ↑ 0,38 vez                                     |
| anlodipino 10 mg, dose única   | 80 mg, SD               | ↑ 0,15 vez                        | ↓ 0,12 vez                                     |
| cimetidina 300 mg QID por 2 semanas                                    | 10 mg QD por 2 semanas  | ↓ 0,001vez                        | ↓ 0,11 vez                                     |
| colestipol 10 mg BID por 28 semanas                                    | 40 mg QD por 28 semanas | Não determinado                   | ↓ 0,26 vez**                                   |
| Maalox TC <sup>®</sup> 30 mL QD por 17 dias                            | 10 mg QD por 15 dias    | ↓ 0,33 vez                        | ↓ 0,34 vez                                     |
| efavirenz 600 mg QD por 14 dias  | 10 mg for 3 dias        | ↓ 0,41 vez                        | ↓ 0,01 vez                                     |
| <sup>#</sup> rifampicina 600 mg QD por 7 dias                          | 40 mg SD                | ↑ 0,30 vez                        | ↓ 1,72 vezes                                   |



| Medicamento coadministrado e Regime de Dose            | atorvastatina |            |             |
|--|---------------|------------|-------------|
| (coadministrado) †                                     |               |            |             |
| # rifampicina 600 mg QD por 5 dias (doses separadas) † | 40 mg SD      | ↓ 0,80 vez | ↓ 0,40 vez  |
| # gemfibrozila 600 mg BID por 7 dias                   | 40 mg SD      | ↑ 0,35 vez | ↓ 0,004 vez |
| # fenofibrato 160 mg QD por 7 dias                     | 40 mg SD      | ↑ 0,03 vez | ↑ 0,02 vez  |

QD = 1 vez ao dia; BID = 2 vezes ao dia; SD = dose única; TID = 3 vezes ao dia; QID = 4 vezes ao dia

& Alteração do número de “vezes” = alteração da razão [(I-B)/B], onde I = valor da farmacocinética durante a fase de interação, e B = valor da farmacocinética durante a fase Basal; % alteração = % razão de alteração.

# Vide item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas para significância clínica.

\* Aumentos elevados na AUC (até 1,5 vezes) e/ou Cmax (até 0,71 vez) foram relatados com o consumo excessivo de suco de *Grapefruit* (≥ 750 mL – 1,2 L/dia).

\*\* Amostra única administrada 8 a 16 horas pós-dose.

† Devido ao mecanismo de dupla interação da rifampicina, é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, porque a administração de atorvastatina após administração de rifampicina foi associada a uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

‡ A dose de saquinavir e ritonavir neste estudo não é a dose usada clinicamente. O aumento da exposição à atorvastatina quando usada na prática clínica provavelmente seja superior ao observado no presente estudo. Por isso cautela deve ser tomada e a menor dose necessária deve ser usada.

**Tabela 2 – Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos coadministrados**

| atorvastatina        | Medicamento coadministrado e Regime de Dose  |                                   |                                    |
|----------------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|
|                      | Medicamento/Dose (mg)  | Alteração na AUC <sup>&amp;</sup> | Alteração na Cmax <sup>&amp;</sup> |
| 80 mg QD por 15 dias | antipirina, 600mg SD   | ↑ 0,03 vez                        | ↓ 0,11 vez                         |
| 80 mg QD por 14 dias | # digoxina 0,25mg QD por 20 dias   | ↑ 0,15 vez                        | ↑ 0,20 vez                         |
| 40 mg QD por 22 dias | Contraceptivo oral QD por 2 meses<br>- noretindrona 1mg<br>- etinilestradiol 35 µg | ↑ 0,28 vez<br>↑ 0,19 vez          | ↑ 0,23 vez<br>↑ 0,30 vez           |
| 10 mg SD             | tipranavir 500 mg BID/ritonavir<br>200 mg BID por 7 dias                           | nenhuma alteração                 | nenhuma alteração                  |
| 10 mg QD por 4 dias  | fosamprenavir 1400 mg BID por<br>14 dias   | ↓ 0,27 vezes                      | ↓ 0,18 vezes                       |
| 10 mg QD por 4 dias  | fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir<br>100 mg BID por 14 dias                       | nenhuma alteração                 | nenhuma alteração                  |

QD = 1 vez ao dia; SD = dose única; BID = 2 vezes ao dia

& Alteração do número de “vezes” = razão de alteração [(I-B)/B], onde I = valor da farmacocinética durante a fase de interação, e B = valor da farmacocinética durante a fase Basal.

# Vide item 6. Interações Medicamentosas para significância clínica.

## Dados de Segurança Pré-Clínicos

### Carcinogênese

*Em estudos com anlodipino:* ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por 2 anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dose diária de 0,5; 1,25 e 2,5 mg/kg/dia, não demonstraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais alta (similares no caso de ratos, e o dobro\* no caso de camundongos, da dose clínica máxima recomendada de 10 mg baseada em mg/m<sup>2</sup>) estava próxima à dose máxima tolerada por camundongos, mas não por ratos.

*Em estudos com atorvastatina:* a atorvastatina não se mostrou carcinogênica em ratos. A dose máxima utilizada foi 63 vezes maior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos (80 mg/dia) e de 8 a 16 vezes maior baseada nos valores de AUC (0-24). Em um estudo de 2 anos realizado com camundongos, as incidências de adenomas hepatocelulares em machos e de carcinomas hepatocelulares em fêmeas se mostraram aumentadas na dose máxima utilizada, que foi 250 vezes superior, em mg/kg de peso



corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos. A exposição sistêmica foi de 6 a 11 vezes superior, baseada na AUC (0-24).

Todos os outros fármacos quimicamente similares desta classe induziram tumores em ratos e camundongos com doses de 12 a 125 vezes superiores à dose clínica máxima recomendada, baseada em mg/kg de peso corpóreo.

\*Baseada em um paciente com peso de 50 kg.

### **Mutagênese**

*Em estudos com anlodipino:* estudos de mutagenicidade não revelaram efeito relacionado ao fármaco, mesmo em genes ou cromossomos.

*Em estudos com atorvastatina:* a atorvastatina não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico em 4 testes *in vitro*, com ou sem ativação metabólica, nem em 1 estudo *in vivo*. Apresentou-se negativa para o teste de Ames com *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* e no ensaio *in vitro* de hipoxantina-guanina fosforribosil transferase (HGPRT) forward mutation em células pulmonares de hamster chinês. Não produziu aumentos significantes em aberrações cromossômicas no ensaio *in vitro* com células pulmonares de hamster chinês e se apresentou negativa no teste *in vivo* de mouse micronucleus.

### **Distúrbios da Fertilidade**

*Em estudos com anlodipino:* não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes da reprodução) em doses de até 10 mg/kg/dia (8 vezes\* a dose máxima recomendada para humanos de 10 mg baseada em mg/m<sup>2</sup>).

\*baseada em um paciente com peso de 50 kg.

*Em estudos com atorvastatina:* não foi observado efeito adverso na fertilidade ou reprodução em ratos machos que receberam doses de atorvastatina de até 175 mg/kg/dia ou em fêmeas que receberam doses de até 225 mg/kg/dia. Estas doses são de 100 a 140 vezes superiores, em mg/kg de peso corpóreo, à dose máxima recomendada para humanos. A atorvastatina não causou efeito adverso nos parâmetros de esperma ou sêmem, ou na histopatologia do órgão reprodutivo em cães que receberam doses de 10 mg/kg, 40 mg/kg ou 120 mg/kg por 2 anos.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Caduet<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a diidropiridinas\*, anlodipino, atorvastatina ou a qualquer componente da fórmula.

\*o anlodipino é um bloqueador do canal de cálcio diidropiridínico.

Caduet<sup>®</sup>, que contém atorvastatina cálcica, é contraindicado a pacientes com doença hepática ativa ou elevações persistentes inexplicadas das transaminases séricas, excedendo em 3 vezes o limite superior da normalidade; durante a gravidez ou lactação ou a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes.

Caduet<sup>®</sup> deve ser administrado a mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos riscos potenciais ao feto.

**Caduet<sup>®</sup> é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca**

Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica classe III-IV da *New York Heart Association* (NYHA), o fármaco foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado ao placebo (vide item 3. Características Farmacológicas).

### **Uso em Pacientes com Disfunção Hepática (vide item 4. Contraindicações)**



## Efeitos Hepáticos

Assim como ocorre com outros agentes redutores de lípidos da classe dos inibidores da HMG-CoA redutase, elevações moderadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas foram relatadas após tratamento com atorvastatina. A função hepática foi monitorada tanto durante estudos clínicos de atorvastatina pré-comercialização quanto em estudos pós-comercialização, administrando-se as doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg.

Aumentos persistentes nas transaminases séricas (> 3 vezes o limite superior da normalidade em duas ou mais ocasiões) ocorreram em 0,7% dos pacientes que receberam atorvastatina nestes estudos clínicos. As incidências dessas anormalidades foram de 0,2%, 0,2%, 0,6% e 2,3% para doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente. Em geral, os aumentos não estavam associados à icterícia ou a outros sinais e sintomas clínicos. Quando a dose de atorvastatina foi reduzida ou o tratamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminase retornaram aos níveis anteriores ao tratamento. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com uma dose reduzida de atorvastatina sem sequelas.

Testes de função hepática devem ser realizados antes do início e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolverem qualquer sinal ou sintoma sugestivo de dano hepático devem realizar testes de função hepática. Os que desenvolverem níveis de transaminase elevados devem ser monitorados até que a anormalidade se resolva. Se um aumento de alanina transaminase (TGP) ou aspartato transaminase (TGO) maior que 3 vezes o limite superior da normalidade persistir, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com Caduet®. A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide item 9. Reações Adversas).

Caduet® deve ser utilizado com precaução em pacientes que consomem quantidades apreciáveis de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática. Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases são contraindicações ao uso de Caduet® (vide item 4. Contraindicações).

## Efeitos na Musculatura Esquelética

Mialgia foi relatada em pacientes tratados com atorvastatina (vide item 9. Reações Adversas).

Miopatia, definida como dor ou fraqueza muscular em conjunto com aumentos nos valores de creatina fosfoquinase (CPK) maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade, deve ser considerada em qualquer paciente com mialgias difusas, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular e/ou elevações consideráveis de CPK. Os pacientes devem ser informados a relatar imediatamente a ocorrência inesperada de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente se for acompanhada de mal-estar ou febre. O tratamento com Caduet® deve ser descontinuado no caso de ocorrência de níveis consideravelmente elevados de CPK ou de diagnóstico ou suspeita de miopatia.

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores de HMG-CoA redutase é aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina, antifúngicos azólicos, colchicina, telaprevir, boceprevir, ou a combinação tipranavir/ritonavir. Muitos destes fármacos inibem o metabolismo do citocromo P4503A4 e/ou o transporte do fármaco. A CYP3A4 é a principal isoenzima hepática conhecida por estar envolvida na biotransformação da atorvastatina. Os médicos que considerarem o tratamento concomitante de atorvastatina e fibratos, eritromicina, medicamentos imunossuppressores, antifúngicos azólicos ou niacina em doses que alteram o perfil lipídico, devem avaliar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e devem monitorar cuidadosamente os pacientes para qualquer sinal e sintoma de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente durante os meses iniciais de tratamento e durante qualquer período de aumento de dose de um dos medicamentos. Por isso, doses de atorvastatina menores (inicial e de manutenção) devem ser consideradas quando a atorvastatina é coadministrada com os medicamentos citados. Suspensões temporárias de atorvastatina podem ser apropriadas durante a terapia com ácido fusídico (vide item 6. Interações Medicamentosas). Determinações periódicas de creatina fosfoquinase podem ser consideradas em tais situações, mas não há qualquer garantia de que tal monitoração irá prevenir a ocorrência de miopatia grave. Caduet® pode causar elevação dos níveis de creatina fosfoquinase devido ao componente atorvastatina (vide item 9. Reações Adversas).

Assim como ocorre com outros fármacos da classe dos inibidores da HMG-CoA redutase, foram relatados raros casos de rabdomiólise acompanhada de insuficiência renal aguda decorrente de mioglobínúria. Histórico de comprometimento renal pode ser fator de risco para desenvolver rabdomiólise. Os efeitos musculoesqueléticos de tais pacientes devem ser monitorados frequentemente.





O tratamento com Caduet® deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado em qualquer paciente com condição grave e aguda sugestiva de miopatia ou que apresente um fator de risco que o predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal decorrente de rabdomiólise (ex.: infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, politraumatismos, distúrbios metabólicos, endócrinos ou eletrolíticos graves e convulsões não controladas). O controle da hipertensão deve continuar com uma dose apropriada de anlodipino.

### **AVC Hemorrágico**

Uma análise *post-hoc* de um estudo clínico com 4731 pacientes sem DCC que tiveram AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) no período de 6 meses e foram iniciados com atorvastatina 80 mg apresentou uma incidência maior de AVC hemorrágico no grupo com atorvastatina 80 mg comparado ao grupo com placebo (55 da atorvastatina comparado a 33 do placebo). Pacientes com AVC hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina comparado a 2 de placebo). Entretanto, em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg ocorreram poucos eventos de AVC de qualquer tipo (265 de atorvastatina comparado a 311 de placebo) e poucos eventos de DCC (123 de atorvastatina comparado a 204 de placebo) (vide 2. Resultados de Eficácia – AVC Recorrente).

### **Função Endócrina**

Aumentos nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e níveis séricos de glicose em jejum foram relatados com inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a atorvastatina. O risco de hiperglicemia, no entanto, é compensado pela redução do risco vascular com estatinas.

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e/ou Operar Máquinas**

Baseando-se nas informações disponíveis sobre o anlodipino e a atorvastatina, não há evidências de que Caduet® possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

**A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.**

### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

#### **Uso em Idosos**

Não foram conduzidos estudos para determinar a segurança ou eficácia de Caduet® em pacientes idosos.

*Em estudos com anlodipino:* o anlodipino utilizado em doses semelhantes em idosos e jovens é igualmente bem tolerado. Desta maneira, são recomendados os regimes posológicos habituais (vide item 8. Posologia).

*Em estudos com atorvastatina:* não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance da meta do tratamento de lipídes (vide item 3. Características Farmacológicas).

#### **Uso em Crianças**

Não foram conduzidos estudos para determinar a segurança ou eficácia de Caduet® em crianças.

A segurança e eficácia do anlodipino em crianças não foram estabelecidas. A experiência de tratamento com atorvastatina em crianças é limitada a doses de atorvastatina até 80 mg/dia, por 1 ano, em 8 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Nenhuma anormalidade clínica ou de bioquímica foi relatada.

#### **Uso Durante a Gravidez e Lactação**

Caduet® é contraindicado durante a gravidez devido ao componente atorvastatina. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes. Caduet® deve ser administrado a mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos riscos potenciais ao feto.

Caduet® é contraindicado durante a lactação devido ao componente atorvastatina. Não se sabe se a atorvastatina é excretada no leite materno. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas em lactentes, mulheres utilizando Caduet® não devem amamentar.



A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. O anlodipino não demonstrou toxicidade em estudos reprodutivos em animais a não ser atraso do parto e prolongamento do trabalho de parto em ratos, em níveis de dose 50 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos. Não houve efeito sobre a fertilidade de ratos tratados com anlodipino (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Se a paciente engravidar durante o tratamento com Caduet<sup>®</sup>, o medicamento deve ser descontinuado e a paciente deve ser novamente advertida quanto ao potencial risco para o feto.

### **Uso em Pacientes na Disfunção Hepática**

Assim como ocorre com todos antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com disfunção hepática e as recomendações posológicas neste caso não estão estabelecidas. Portanto, Caduet<sup>®</sup> deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Dados de um estudo de interação fármaco-fármaco envolvendo 10 mg de anlodipino e 80 mg de atorvastatina em voluntários sadios indicaram que a farmacocinética de anlodipino não é alterada quando os fármacos são coadministrados. O efeito do anlodipino na farmacocinética da atorvastatina não resultou em alteração na C<sub>máx</sub>: 91% (90% de IC: 80%-103%), mas a AUC da atorvastatina aumentou em 18% (90% de IC: 109%-127%) na presença de anlodipino.

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido com Caduet<sup>®</sup> e outros medicamentos, embora estudos com os componentes individuais anlodipino e atorvastatina tenham sido realizados, conforme descrito abaixo:

### **Interações com anlodipino**

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Suco de grapefruit: a coadministração de 240 mL de suco de *grapefruit* com uma dose oral única de anlodipino 10 mg em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino. O estudo não permitiu a avaliação do efeito do polimorfismo genético no CYP3A4, a enzima primária responsável pelo metabolismo do anlodipino; portanto a administração de anlodipino e *grapefruit* ou suco de *grapefruit* não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar em alguns pacientes resultando em aumento da pressão sanguínea e redução dos efeitos.

Inibidores de CYP3A4: A coadministração de uma dose diária de 180 mg de diltiazem com 5 mg de anlodipino em pacientes idosos hipertensos (69-87 anos de idade) resultou em um aumento de 57% na exposição sistêmica do anlodipino. A coadministração de eritromicina em voluntários sadios (18-43 anos de idade) não mudou significativamente a exposição sistêmica do anlodipino (22% de aumento na AUC). Embora a relevância clínica destes achados seja incerta as variações farmacocinéticas podem ser mais pronunciadas em pacientes idosos. Fortes inibidores de CYP3A4 (por ex. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas de anlodipino em extensão superior ao diltiazem. Deve-se ter cautela no uso concomitante de anlodipino e inibidores de CYP3A4.

claritromicina: a claritromicina é um inibidor do CYP3A4. Existe um risco maior de hipotensão em pacientes recebendo claritromicina com anlodipino. Recomenda-se observação contínua dos pacientes quando o anlodipino for coadministrado com claritromicina.

Indutores de CYP3A4: não há dados disponíveis relacionados ao efeito de indutores de CYP3A4 em anlodipino. O uso concomitante de indutores de CYP3A4 (por ex. rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode resultar em redução das concentrações plasmáticas de anlodipino. Deve-se ter cautela no uso concomitante de anlodipino e indutores de CYP3A4.

Dados *in vitro* de estudos com plasma humano indicam que o anlodipino não afeta a ligação às proteínas dos fármacos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).





Nos estudos a seguir, não houve mudanças significativas na farmacocinética do anlodipino nem do fármaco em questão que está sendo coadministrado.

*Estudos especiais: efeito de outros agentes sobre o anlodipino*

cimetidina: a coadministração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

alumínio/magnésio (antiácido): a coadministração de um antiácido à base de alumínio/magnésio com uma dose única de anlodipino não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

sildenafil: uma dose única de 100 mg de sildenafil em indivíduos com hipertensão não teve efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando estes fármacos foram usados em combinação, cada agente, independentemente, exerceu seu efeito próprio na diminuição da pressão sanguínea.

*Estudos especiais: efeito do anlodipino sobre outros agentes*

digoxina: a coadministração de anlodipino com digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina em voluntários sadios.

etanol (álcool): dose única e doses múltiplas de 10 mg de anlodipino não tiveram efeito significativo na farmacocinética do etanol.

varfarina: a coadministração de anlodipino com varfarina não alterou o tempo de resposta de protrombina à varfarina.

ciclosporina: não foi conduzido nenhum estudo de interação medicamentosa com a ciclosporina e a amlodipina em voluntários saudáveis ou outras populações com exceção dos pacientes com transplante renal. Vários estudos com os pacientes com transplante renal relatam que a coadministração de amlodipina com ciclosporina afeta as concentrações mínimas de ciclosporina de nenhuma mudança até um aumento médio de 40%. Deve-se considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal que estejam recebendo amlodipina.

tacrolimo: existe um risco de aumento nos níveis de tacrolimo no sangue quando coadministrado com anlodipino. A fim de evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração do anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo exige monitoramento dos níveis de tacrolimo no sangue e ajuste da dose do tacrolimo quando apropriado.

Interações medicamento-testes laboratoriais: desconhecidas.

### **Interações com atorvastatina**

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase se apresenta aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, niacina em doses que alteram o perfil lipídico, ou inibidores do citocromo P4503A4 (por exemplo, eritromicina e antifúngicos azólicos) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções).

Inibidores do Citocromo P4503A4: a atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P4503A4. Administração concomitante de atorvastatina com inibidores do citocromo P4503A4 pode levar a aumentos na concentração plasmática de atorvastatina. A extensão da interação e potencialização dos efeitos dependem da variabilidade dos efeitos sobre o citocromo P4503A4.

*Inibidores do transportador OATP1B1*: a atorvastatina e os metabólitos de atorvastatina são substratos do transportador OATP1B1. Os inibidores de OATP1B1 (por exemplo, ciclosporina) podem aumentar a biodisponibilidade da atorvastatina. A coadministração de atorvastatina 10 mg e ciclosporina 5,2 mg/kg/dia resultou em aumento de 7,7 vezes na exposição de atorvastatina (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

*eritromicina/claritromicina*: a coadministração de atorvastatina e eritromicina (500 mg, a cada 6 horas) ou claritromicina (500 mg, a cada 12 horas), inibidores conhecidos do citocromo P4503A4, foi associada a concentrações plasmáticas mais elevadas da atorvastatina (vide item 5. Advertências e Precauções).

*Inibidores da protease*: a coadministração de atorvastatina e inibidores da protease, inibidores conhecidos do citocromo P4503A4, foi associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de atorvastatina.



*cloridrato de diltiazem*: a coadministração de atorvastatina (40 mg) com diltiazem (240 mg) foi associado com concentrações plasmáticas maiores de atorvastatina.

*cimetidina*: um estudo de interação de atorvastatina com cimetidina foi realizado e não foi observada interação clinicamente significativa.

*itraconazol*: a coadministração de atorvastatina (20-40 mg) e itraconazol (200 mg) foi associada ao aumento na AUC de atorvastatina.

*Suco de grapefruit*: contém 1 ou mais componentes que inibem a CYP3A4 e pode aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina, especialmente com consumo excessivo de suco de *grapefruit* (> 1,2 L/dia).

Indutores do Citocromo P4503A4: a administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P4503A4 (por ex., efavirenz, rifampicina) pode levar a reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao mecanismo de interação dupla da rifampicina (indução do citocromo P4503A4 e inibição do transportador de captação OATP1B1 do hepatócito), é recomendada a coadministração de atorvastatina com rifampicina, porque a administração de atorvastatina após administração de rifampicina foi associada com uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

Antiácidos: a coadministração de atorvastatina com um antiácido na forma de suspensão oral contendo hidróxido de magnésio e de alumínio provocou uma diminuição nas concentrações plasmáticas de atorvastatina de aproximadamente 35%; entretanto, a redução no LDL-colesterol não apresentou alterações.

antipirina: uma vez que a atorvastatina não afeta a farmacocinética da antipirina, não são esperadas interações com outros fármacos metabolizados através das mesmas isoenzimas.

colestipol: as concentrações plasmáticas de atorvastatina foram menores (aproximadamente 25%) quando o colestipol foi administrado com atorvastatina. Entretanto, os efeitos nos lípides foram maiores quando a atorvastatina e colestipol foram coadministrados em comparação à administração isolada de qualquer dos fármacos.

digoxina: quando foram coadministradas doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio não foram afetadas. Entretanto, as concentrações de digoxina aumentaram em aproximadamente 20% após a administração diária de digoxina com 80 mg de atorvastatina. Pacientes utilizando digoxina devem ser monitorados adequadamente.

azitromicina: a coadministração de atorvastatina (10 mg, 1 vez ao dia) e azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia) não alterou as concentrações plasmáticas de atorvastatina.

Contraceptivos orais: a coadministração com um contraceptivo oral contendo noretindrona e etinilestradiol aumentou os valores de AUC da noretindrona e do etinilestradiol em aproximadamente 30% e 20%, respectivamente. Estas elevações devem ser consideradas na escolha do contraceptivo oral em mulheres utilizando atorvastatina.

varfarina: um estudo de interação de atorvastatina com varfarina foi realizado e não foi observada interação clinicamente significativa.

ácido fusídico: embora estudos de interação entre atorvastatina e ácido fusídico não tenham sido conduzidos, problemas musculares graves, como rabdomiólise, foram relatados na experiência pós-comercialização com esta combinação. Os pacientes devem ser monitorados frequentemente e a suspensão temporária do tratamento com atorvastatina pode ser apropriada.

colchicina: embora estudos de interação com a atorvastatina e a colchicina não tenham sido realizados, casos de miopatia foram relatados com atorvastatina coadministrada com colchicina, e recomenda-se cautela na prescrição de atorvastatina com colchicina.

Outros tratamentos concomitantes: em estudos clínicos, a atorvastatina foi utilizada concomitantemente com agentes anti-hipertensivos e terapia de reposição de estrógenos sem evidências de interações adversas clinicamente significantes. Estudos de interação com agentes específicos não foram realizados.



## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Caduet® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características físicas e organolépticas:

Caduet® 5 mg/10 mg: comprimidos revestidos ovais brancos com “Pfizer” gravado de um lado e o código do produto (“CDT” e “051”) gravado do outro lado.

Caduet® 10 mg/10 mg: comprimidos revestidos ovais azuis com “Pfizer” gravado de um lado e o código do produto (“CDT” e “101”) gravado do outro lado.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Caduet® é um produto associado que visa a tratar condições distintas, hipertensão/angina e dislipidemia. Desta forma, existem várias maneiras de iniciar o tratamento para os pacientes aos quais a terapia concomitante de anlodipino e atorvastatina for apropriada.

A dose de ataque e de manutenção de Caduet® deve ser individualizada com base nas metas terapêuticas, na eficácia e na tolerabilidade, sem exceder a dose máxima recomendada de 10 mg de anlodipino/80 mg de atorvastatina.

Não é necessário ajuste de dose de Caduet® na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina.

O paciente deve continuar com a dieta padrão para redução do colesterol durante o tratamento com Caduet®.

As doses podem ser administradas a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

### **O componente anlodipino de Caduet®**

No tratamento da hipertensão e da angina a dose inicial usual do componente anlodipino de Caduet® é de 5 mg uma vez ao dia, podendo ser aumentada para uma dose máxima de 10 mg, dependendo da resposta individual do paciente.

### **O componente atorvastatina de Caduet®**

O paciente deve continuar com a dieta padrão para redução do colesterol durante o tratamento com Caduet®. As doses inicial e de manutenção devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de LDL-colesterol, a meta do tratamento e a resposta do paciente. Após o início do tratamento e/ou durante o ajuste de dose de atorvastatina, os níveis lipídicos devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas, e a dose deve ser ajustada adequadamente.

#### *Uso em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária e Hiperlipidemia Combinada (mista)*

A maioria dos pacientes é controlada com 10 mg de atorvastatina em dose única diária. A resposta terapêutica é evidente dentro de 2 semanas, e a resposta máxima é geralmente atingida em 4 semanas. A resposta é mantida durante tratamento crônico.

#### *Uso em Pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica*

Adultos: em um estudo de uso compassivo em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, a maioria dos pacientes respondeu a 80 mg de atorvastatina com uma redução maior que 15% no LDL-colesterol (18-45%).



## Populações e Considerações Especiais de Dose

### Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

A insuficiência renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas do anlodipino, da atorvastatina ou na redução de LDL-colesterol. Portanto, o ajuste de dose não é necessário (vide item 5. Advertências e Precauções).

### Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções.

### Uso em Crianças

Não foram conduzidos estudos para determinar a segurança ou eficácia de Caduet® na população pediátrica.

### Uso em Idosos

*Estudos com anlodipino:* o anlodipino utilizado em doses semelhantes em idosos e jovens é igualmente bem tolerado. Desta maneira, são recomendados os regimes posológicos habituais.

*Estudos com atorvastatina:* não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance da meta do tratamento de lípidos (vide item 3. Características Farmacológicas).

### Uso combinado com outros medicamentos

*Estudos com atorvastatina:* quando a coadministração de atorvastatina com ciclosporina, telaprevir, ou a combinação tipranavir/ritonavir é necessária, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg.

Interações medicamentosas farmacocinéticas que resultam em concentração sistêmica aumentada de atorvastatina foram observadas com inibidores da protease do HIV (lopinavir com ritonavir, saquinavir com ritonavir, darunavir com ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir com ritonavir e nelfinavir), inibidor da protease da hepatite C (boceprevir), claritromicina e itraconazol. Recomenda-se cautela ao prescrever atorvastatin e uma avaliação clínica adequada é recomendada para garantir que a menor dose necessária de atorvastatina seja empregada (vide item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas).

## Concentrações

Caduet® 5 mg/10 mg contém 6,94 mg de besilato de anlodipino e 10,85 mg de atorvastatina cálcica, equivalentes a 5 mg de anlodipino base e 10 mg de atorvastatina base.

Caduet® 10 mg/10 mg contém 13,87 mg de besilato de anlodipino e 10,85 mg de atorvastatina cálcica, equivalentes a 10 mg de anlodipino base e 10 mg de atorvastatina base.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança da terapia combinada de anlodipino e atorvastatina foi avaliada em estudos duplo-cegos, placebo-controlados, em 1.092 pacientes tratados concomitantemente para hipertensão e dislipidemia. Nos estudos clínicos, nenhum evento adverso em especial foi observado. Os eventos adversos se limitaram àqueles previamente relatados com anlodipino e/ou atorvastatina (vide abaixo os respectivos eventos adversos).

Em geral, a terapia combinada de anlodipino e atorvastatina foi bem tolerada. Na maioria das vezes, os eventos adversos foram leves a moderados. Em estudos clínicos controlados, a descontinuação do tratamento devido a eventos adversos ou a anormalidades laboratoriais foi necessária em 5,1% dos pacientes tratados tanto com anlodipino quanto com atorvastatina, comparados a 4,0% dos pacientes que receberam placebo.

As informações a seguir estão baseadas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização com anlodipino e atorvastatina.



### Experiência com anlodipino

O anlodipino é bem tolerado. Em estudos clínicos placebo-controlados envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

| MedDRA – Classe de Sistema Orgânico | Efeitos indesejáveis               |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Sistema Nervoso                     | Dor de cabeça, tontura, sonolência |
| Cardíaco                            | Palpitações                        |
| Vascular                            | Rubor                              |
| Gastrointestinal                    | Dor abdominal, náusea              |
| Geral                               | Edema, fadiga                      |

Os efeitos colaterais menos comumente observados na experiência pós-comercialização com anlodipino incluem:

| MedDRA – Classe de Sistema Orgânico       | Efeitos indesejáveis   |
|---|--|
| Sangue e Sistema Linfático                | Leucopenia, trombocitopenia  |
| Metabolismo e Nutrição                    | Hiperglicemia  |
| Psiquiátrico                              | Insônia, humor alterado  |
| Sistema Nervoso                           | Hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, síncope, disgeusia, tremor, transtorno extrapiramidal       |
| Olhos                                     | Deficiência visual   |
| Ouvido e Labirinto                        | Tinido   |
| Vascular                                  | Hipotensão, vasculite  |
| Respiratório, Torácico e Mediastinal      | Tosse, dispneia, rinite  |
| Gastrointestinal                          | Mudanças nos hábitos intestinais, boca seca, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito |
| Pele e Tecido Subcutâneo                  | Alopecia, hiperidrose, púrpura, descoloração da pele, urticária  |
| Músculo-esquelético e Tecido Conjuntivo   | Artralgia, dor nas costas, espasmos musculares, mialgia  |
| Renal e Urinário                          | Poliúria, distúrbios miccionais, noctúria  |
| Sistema Reprodutivo                       | Ginecomastia, disfunção erétil   |
| Geral                                     | Astenia, mal estar, dor  |
| Investigações de resultados laboratoriais | Aumento/redução de peso  |

Eventos raramente relatados foram reações alérgicas como prurido, *rash*, angioedema e eritema multiforme.

Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia e elevações da enzima hepática (a maioria compatível com colestase). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta.

Assim como ocorre com outros bloqueadores do canal de cálcio, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados e não podem ser distinguidos da história natural da doença de base: infarto do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial) e dor torácica.

### Experiência com atorvastatina

A atorvastatina é geralmente bem tolerada. As reações adversas foram geralmente de natureza leve e transitória. Um banco de dados de 16.066 pacientes dos estudos de atorvastatina placebo-controlados (8.755 atorvastatina comparado a 7.311 placebo) tratados por um período médio de 53 semanas, descontinuaram devido a eventos adversos 5,2% de pacientes recebendo atorvastatina e 4,0% dos pacientes recebendo placebo.

Os efeitos adversos mais frequentes (1% ou mais) que podem ser associados ao tratamento com atorvastatina, reportados em pacientes participando de estudos clínicos placebo-controlados incluem:

*Infecções e infestações:* nasofaringite.

*Metabólico e nutricional:* hiperglicemia.

*Respiratório, torácico e mediastinal:* dor faringolaríngea, epistaxe.



*Gastrointestinal:* diarreia, dispepsia, náusea, flatulência.

*Músculo-esquelético e tecido conjuntivo:* artralgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgia, edema articular.

*Laboratorial:* alterações nas funções hepáticas, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea.

Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados nos estudos placebo-controlados com atorvastatina:

*Psiquiátrico:* pesadelo.

*Olhos:* visão turva.

*Ouvido e labirinto:* tinido.

*Gastrointestinal:* desconforto abdominal, eructação.

*Hepatobiliares:* hepatite, colestase.

*Pele e tecido subcutâneo:* urticária.

*Músculo-esquelético e tecido conjuntivo:* fadiga muscular, cervicalgia.

*Geral:* mal-estar, febre.

*Laboratorial:* leucocitúria.

Nem todos os efeitos listados acima tiveram, necessariamente, uma relação de causalidade associada ao tratamento com atorvastatina.

#### Experiência Pós-Comercialização

No período pós-comercialização os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados com atorvastatina:

*Hematológico e linfático:* trombocitopenia.

*Imunológicos:* reações alérgicas (incluindo anafilaxia).

*Lesão, envenenamento e complicações do procedimento:* ruptura do tendão.

*Metabólico e Nutricional:* aumento de peso.

*Sistema nervoso:* hipoestesia, amnésia, tontura, disgeusia.

*Gastrointestinal:* pancreatite.

*Pele e tecido subcutâneo:* síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, erupção cutânea bolhosa.

*Músculo-esquelético e tecido conjuntivo:* rabdomiólise, miopatia necrotizante imunomediada, miosite, dor nas costas.

*Geral:* dor no peito, por doença do coração, edema periférico, fadiga.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Não existem informações de superdose com Caduet<sup>®</sup> em humanos.

Devido à extensa ligação do anlodipino e da atorvastatina às proteínas plasmáticas, não se espera que a hemodiálise aumente significativamente o *clearance* de Caduet<sup>®</sup> (vide item 3. Características Farmacológicas).

Informações de superdose com anlodipino: os dados disponíveis sugerem que uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistêmica, incluindo choque com resultado fatal. A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até 2 horas após a administração de 10 mg de anlodipino, demonstrou uma diminuição significativa na absorção. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser necessária. Uma hipotensão clinicamente significativa devido à superdose do anlodipino requer medida de suporte cardiovascular ativa, incluindo monitoração frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado. Gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio.

Informações de superdose com atorvastatina: não há um tratamento específico para superdose com atorvastatina. No caso de superdose, o paciente deve receber tratamento sintomático e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme a necessidade.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



### III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0106

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

**Registrado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

**Caduet® 10 mg/10 mg**

**Fabricado e Embalado por:**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg

Freiburg – Alemanha

**Importado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

**Caduet® 5 mg/10 mg:**

**Fabricado por:**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg

Freiburg – Alemanha

**Importado e Embalado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CDTCOR\_10







## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

| Dados da submissão eletrônica |                   |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                   |   |                   | Dados das alterações de bulas   |                  |  |
|-------------------------------|-------------------|---|--|-------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente            | N°. do expediente | Assunto   | Data do expediente                           | N°. do expediente | Assunto   | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
| 05/12/2014                    |                   | MEDICAMENTO NOVO -<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 05/12/2014                                   |                   | MEDICAMENTO NOVO -<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 |                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li><li>• CONTRAINDICAÇÕES</li><li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li><li>• REAÇÕES ADVERSAS</li><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul>  | VP/VPS           | 5 MG + 10 MG COM<br>REV CT BL AL/AL X 10<br><br>5 MG + 10 MG COM<br>REV CT BL AL/AL X 30<br><br>5 MG + 20 MG COM<br>REV CT BL AL/AL X 30 |
| 27/08/2014                    |                   | MEDICAMENTO NOVO -<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 27/08/2014                                   |                   | MEDICAMENTO NOVO -<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 |                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:</li><li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li><li>• INDICAÇÕES</li><li>• RESULTADOS DE EFICÁCIA</li><li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li><li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li><li>• INTERAÇÕES</li></ul> | VP/VPS           | 5 MG + 10 MG COM<br>REV CT BL AL/AL X 10<br><br>5 MG + 10 MG COM<br>REV CT BL AL/AL X 30<br><br>5 MG + 20 MG COM<br>REV CT BL AL/AL X 30 |



|  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  | <div>MEDICAMENTOSAS</div> <ul style="list-style-type: none"><li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li><li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li><li>• REAÇÕES ADVERSAS</li><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul> |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|