



Caduet*
besilato de anlodipino / atorvastatina cálcica

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Caduet*

Nome genérico: besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica

Forma farmacêutica: comprimido revestido

Via de administração: oral

Apresentações comercializadas: Caduet* 5 mg/10 mg em embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos. Caduet* 5 mg/20 mg, 10 mg/10 mg ou 10 mg/20 mg em embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de Caduet* 5 mg/10 mg ou 5 mg/20 mg contém besilato de anlodipino equivalente a 5 mg de anlodipino base e atorvastatina cálcica equivalente a 10 mg ou 20 mg de atorvastatina base, respectivamente.

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

Cada comprimido revestido de Caduet* 10 mg/10 mg ou 10 mg/20 mg contém besilato de anlodipino equivalente a 10 mg de anlodipino base e atorvastatina cálcica, equivalentes a 10 mg ou 20 mg de atorvastatina base, respectivamente.

Excipientes: carbonato de cálcio, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, polissorbato 80, hiprolose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, corante azul Opadry® (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.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) é um medicamento que combina a ação do anlodipino e da atorvastatina.

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.

A atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da enzima limitante responsável pela síntese de uma molécula precursora do colesterol. Desta forma, a inibição desta enzima leva a uma diminuição da síntese do colesterol e suas frações (LDL-colesterol, IDL-colesterol, apolipoproteína B). A atorvastatina também reduz o VLDL-colesterol (lipoproteínas de densidade muito baixa) e os triglicérides e produz aumentos variáveis no HDL-colesterol (lipoproteínas de alta densidade).

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) é indicado para:

1. pacientes que apresentam risco cardiovascular aumentado por hipertensão (aumento da pressão arterial) 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. pacientes com risco cardiovascular aumentado devido à presença de doença das artérias coronárias com sintoma de angina.
3. prevenção de complicações cardiovasculares em pacientes hipertensivos (vide abaixo "Prevenção de Complicações Cardiovasculares").

Em pacientes com doença cardiovascular e/ou dislipidemia, Caduet* está indicado na prevenção secundária (prevenção de recorrência de eventos cardiovasculares) 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 (derrame)
3. procedimentos de revascularização e *angina pectoris*.



É necessário que seu médico avalie em quais das condições acima você se encaixa.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) contém atorvastatina cálcica e, portanto, é contra-indicado a pacientes com doença hepática ativa ou elevações inexplicadas persistentes de transaminases séricas.

Caduet* é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a diidropiridinas ou a qualquer componente da fórmula.

Caduet* é contra-indicado durante a gravidez. **Caduet*, que contém atorvastatina cálcica, 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.** Se a paciente engravidar durante o tratamento com Caduet*, o medicamento deve ser descontinuado e a paciente deve ser advertida quanto ao risco potencial ao feto.

Caduet* também é contra-indicado a mulheres que estejam amamentando devido ao componente atorvastatina.

Advertências e Precauções

Efeitos Hepáticos (alterações da função do fígado)

Assim como ocorre com outros agentes redutores de lípidos da mesma classe da atorvastatina, elevações moderadas das transaminases séricas foram relatadas após tratamento com atorvastatina. Testes de função hepática devem ser realizados antes do início e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolvem níveis aumentados de transaminases devem ser monitorados até que as anormalidades se resolvam. Caduet* deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Caduet* também deve ser utilizado com cautela em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou têm histórico de doença hepática.

Músculo-esquelético

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 interrompido temporariamente ou descontinuado de acordo com a orientação do seu médico.

O risco de ocorrência dos sintomas acima mencionados com medicamentos da mesma classe da atorvastatina é aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina ou antifúngicos azólicos.



Derrame Hemorrágico

Informe imediatamente a ocorrência de derrame hemorrágico. Pacientes com derrame hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para ter este evento novamente.

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Caduet* deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca.

Uso 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.

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 lípidos.

Uso em Crianças

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

Efeitos na Habilidade de Dirigir e/ou Operar Máquinas

Não há evidências de que o anlodipino ou a atorvastatina possam afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

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 do anlodipino não é alterada quando os fármacos são co-administrados.

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido com Caduet* e outros medicamentos, embora estudos com os componentes individuais anlodipino e atorvastatina tenham sido realizados.

O risco de miopatia durante o tratamento com medicamentos da classe da atorvastatina é aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, niacina ou inibidores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, eritromicina e antifúngicos azólicos).

Pacientes utilizando digoxina devem ser monitorados adequadamente.

A escolha de um contraceptivo oral adequado para uso concomitante com a atorvastatina, componente do Caduet*, deve ser realizada pelo seu médico.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

CADUET* NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ E A AMAMENTAÇÃO.



INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE OCORRER GRAVIDEZ OU INICIAR AMAMENTAÇÃO DURANTE O USO DESTES MEDICAMENTOS.

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CONTROLADOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

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

MODO DE USO

Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) nas concentrações 5 mg/10 mg ou 5 mg/20 mg de besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica, respectivamente, é um comprimido revestido oval de cor branca, com sabor e odor característicos.

Caduet* nas concentrações 10 mg/10 mg ou 10 mg/20 mg de besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica, respectivamente, é um comprimido revestido oval de cor azul, com sabor e odor característicos.

Caduet* é uma associação de medicamentos que visa a tratar condições concomitantes, 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 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 atorvastatina.

Caduet* deve ser administrado uma vez ao dia, em qualquer horário, com ou sem alimentos. A faixa de dosagem para Caduet* é de 5 mg/10 mg até 10 mg/80 mg.

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

Consulte o seu médico para verificar qual dosagem é a mais apropriada.

Instruções no esquecimento da dose

Caso você esqueça de tomar Caduet* no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.



O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Populações e considerações especiais de dose

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

O ajuste de dose não é necessário.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Caduet* deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática.

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Caduet* deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca.

Uso em 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.

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 lípidos.

Uso em Crianças

Não foram conduzidos estudos para verificar a segurança e eficácia de Caduet* em crianças.

Uso combinado com outros medicamentos

Em estudos com atorvastatina: quando a co-administração de atorvastatina e ciclosporina é necessária, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg.

SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

REAÇÕES ADVERSAS

A segurança da terapia combinada de anlodipino e atorvastatina foi avaliada em estudos duplo-cegos, placebo-controlados, em 1092 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 apenas 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:

Sistema nervoso autônomo: rubor (vermelhidão, especialmente da face e pescoço).

Geral: fadiga (cansaço).

Cardiovascular, geral: edema (inchaço).

Sistema nervoso central e periférico: tontura, dor de cabeça.

Gastrintestinal: dor abdominal, náusea.

Freqüência cardíaca/ritmo: palpitações (sensação de aumento ou irregularidade da freqüência cardíaca).

Psiquiátrico: sonolência.

Nestes estudos clínicos não foi observado qualquer tipo de anormalidade clinicamente significativa nos testes laboratoriais relacionados ao anlodipino.

Experiência Pós-Comercialização

Na experiência pós-comercialização, os seguintes efeitos indesejados adicionais foram relatados com anlodipino:

Sistema nervoso autônomo: boca seca, sudorese (transpiração) aumentada.

Geral: astenia (fraqueza), dor nas costas, mal-estar, dor, aumento ou diminuição de peso.

Cardiovascular, geral: hipotensão (queda da pressão arterial), síncope (desmaio).

Sistema nervoso central e periférico: hipertonia (aumento do tônus muscular), hipoestesia/parestesia (alterações da sensibilidade), neuropatia periférica (alterações dos nervos), tremor.

Endócrino: ginecomastia (desenvolvimento excessivo das mamas em indivíduos do sexo masculino).



Gastrintestinal: função intestinal alterada, dispepsia (má digestão, incluindo gastrite), hiperplasia (aumento) gengival, pancreatite, vômito.

Metabólico/nutricional: hiperglicemia (aumento do nível de glicose no sangue).

Músculo-esquelético: artralgia (dor articular), câibra muscular, mialgia (dor muscular).

Hematológico: púrpura (manchas arroxeadas pelo corpo), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas circulantes; as plaquetas participam da coagulação sangüínea).

Psiquiátrico: impotência, insônia, mudanças no humor.

Respiratório: tosse, dispnéia (dificuldade respiratória), rinite.

Pele/anexos: alopecia (perda de cabelos), descoloração da pele, urticária (reação alérgica manifestada por alterações na pele).

Sentidos especiais: alteração de paladar, ruído no ouvido.

Urinário: aumento na freqüência urinária, distúrbios miccionais, noctúria (micções excessivas no período noturno).

Vascular (extracardíaco): vasculite (inflamação dos vasos).

Visão: distúrbios visuais.

Células brancas do sangue/sistema reticuloendotelial: leucopenia (diminuição dos leucócitos, células de defesa presentes no sangue).

Hepatobiliar: foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia (coloração amarelada da pele e mucosas) e elevações das enzimas hepáticas (a maioria compatível com colestase – alteração no sistema Hepatobiliar que compromete o fluxo da bile para o intestino). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta.

Raramente foram observadas reações alérgicas incluindo prurido, *rash* (tipo de erupção cutânea), angioedema (inchaço de origem vascular) e eritema multiforme (tipo de erupção cutânea).

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. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos devido a efeitos colaterais atribuídos à atorvastatina.



Os efeitos adversos mais freqüentes (1% ou mais) associados ao tratamento com atorvastatina, em pacientes participando de estudos clínicos controlados foram:

Psiquiátrico: insônia.

Sistema nervoso: cefaléia (dor de cabeça).

Gastrintestinal: náusea, diarreia, dor abdominal, dispepsia (má digestão), constipação, flatulência (aumento da eliminação de gases).

Sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo: mialgia (dor muscular).

Geral: astenia (fraqueza).

Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados em estudos clínicos com atorvastatina:

Metabólico/nutricional: hipoglicemia (diminuição do nível de glicose no sangue), hiperglicemia (aumento do nível de glicose no sangue), anorexia (falta de apetite).

Sistema nervoso: neuropatia (alterações dos nervos) periférica, parestesia (alterações da sensibilidade).

Gastrintestinal: pancreatite, vômito.

Hepatobiliar: hepatite, icterícia colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por alterações no fluxo da bile do fígado para o intestino).

Pele e tecido subcutâneo: alopecia (perda de cabelos), prurido, rash (tipo de erupção cutânea), angioedema (inchaço de origem vascular).

Sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo: miopatia (doença muscular), miosite (inflamação muscular), câibra muscular.

Sistema reprodutor e mama: impotência.

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

Experiência Pós-Comercialização

Na experiência pós-comercialização de atorvastatina, os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados:

Sistema hematológico e linfático: trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas circulantes; as plaquetas participam da coagulação sanguínea).

Imunológicos: reações alérgicas (incluindo anafilaxia, que é uma reação alérgica grave).

Lesão, envenenamento, complicações de procedimento: ruptura de tendão.

Metabólico/nutricional: aumento de peso.



Sistema nervoso: hipoestesia (alterações da sensibilidade), amnésia, tontura, disgeusia (mudança do paladar).

Ouvido e labirinto: ruído no ouvido.

Pele e tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, erupção cutânea bolhosa, urticária (tipos de erupção cutânea).

Sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo: rabdomiólise (destruição do tecido muscular), artralgia (dor articular), dor nas costas.

Geral: dor no peito, edema (inchaço) periférico, mal-estar, fadiga (cansaço).

Em caso de dúvidas sobre reações adversas, consulte o seu médico.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME AO SEU MÉDICO.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Não existem informações de superdose com Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) em humanos.

Informações de superdose com anlodipino: uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação (dilatação dos vasos sanguíneos) com uma hipotensão (queda da pressão arterial) acentuada e uma possível taquicardia (aumento da frequência cardíaca) reflexa.

No caso de superdose procure um médico imediatamente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 20 e 25°C), protegido da luz e umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) 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* inibe o influxo transmembrana do íon cálcio no interior da musculatura lisa cardíaca e vascular. O componente atorvastatina de Caduet* 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 sanguínea 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 3 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%). 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 principais eventos cardiovasculares. 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 fármaco 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 pré-existente, 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-



colesterol (lipoproteína de baixa densidade) e apolipoproteína B. A atorvastatina também reduz o VLDL-colesterol (lipoproteínas de densidade muito baixa) e os triglicérides, e produz aumentos variáveis no HDL-colesterol (lipoproteínas 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 homocigótica, 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 no 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 "Posologia").

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 heterocigótica, 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, reduz a lipoproteína de densidade intermediária-colesterol (IDL-colesterol).

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 – 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 para -44% e -37 para -55%, respectivamente.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

*Em estudos com Caduet**: 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* não são significativamente diferentes da biodisponibilidade do anlodipino e da atorvastatina administrados separadamente, como avaliado pela $C_{máx}$: 101% (IC 90%: variando entre 98 e 104) e AUC: 100% (IC 90%: variando entre 97 e 103) para o componente anlodipino e $C_{máx}$: 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 de Caduet* não foi afetada pela ingestão de alimentos como avaliado pela $C_{m\acute{a}x}$: 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* em aproximadamente 32% e 11% respectivamente, como avaliado pela $C_{m\acute{a}x}$: 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 e 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ e AUC) após a administração do medicamento à noite quando comparada com a administração pela manhã. Entretanto, a redução no LDL-colesterol é a mesma independente da hora em que o medicamento é administrado (vide "Posologia").

Distribuição

Em estudos com atorvastatina: o volume médio de distribuição da atorvastatina é de aproximadamente 381 litros. 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 7-8 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 hepático P450 3A4, de acordo com a ocorrência de concentrações plasmáticas elevadas de atorvastatina em humanos após co-administração com eritromicina, um inibidor conhecido desta isoenzima. Estudos *in vitro* também indicaram que a atorvastatina é um inibidor fraco do citocromo P450 3A4. A co-administração de atorvastatina e terfenadina não produziu um efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas da terfenadina, um composto predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 3A4. Portanto, é improvável que a atorvastatina altere significativamente a farmacocinética de outros substratos do citocromo P450 3A4 (vide “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 (aproximadamente 16 vezes na $C_{máx}$ e 11 vezes na AUC) em pacientes com hepatopatia alcoólica crônica (classe B de Child-Pugh) (vide “Contra-indicações”).

Insuficiência Renal (vide “Posologia”).

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 $C_{máx}$ 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 área sob a curva (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_{máx} 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 1087 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 lípidos.

Crianças

Dados farmacocinéticos na população pediátrica não estão disponíveis.

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/m²) 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.

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 *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/m²).

*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, 40 ou 120 mg/kg por 2 anos.

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, *versus* o 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 serão submetidos a um período simples-cego de 8 semanas, quando serão tratados com atorvastatina 10 mg + anlodipino 5 mg. Em seguida, os pacientes entrarão na fase aberta do estudo, de 12 semanas, quando o anlodipino e a atorvastatina serão 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 12/6 mmHg na posição ereta e 13/7 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 1153 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 *endpoint* principal do estudo, que era o *endpoint* 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 *endpoint* 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 1038 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 (4/1



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)^a

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

^a 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 (25^o e 75^o percentis) 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 *endpoint* (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 ^a	-36 ^a	-28 ^a	-17 ^a	+7	-37 ^a
lovastatina 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
95% IC para Dif. ¹		-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 ^b	-35 ^b	-27 ^b	-17 ^b	+6	-36 ^b
pravastatina 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
95% IC para Dif. ¹		-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 ^c	-37 ^c	-34 ^c	-23 ^c	+7	-39 ^c
sinvastatina 10 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
95% IC para Dif. ¹		-8,7; -2,7	-10,1; -2,6	-8,0; -1,1	-15,1; -0,7	-4,3; 3,9	-9,6; -1,9

¹ 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.

- a- significativamente diferente da lovastatina ANCOVA $p \leq 0,05$
- b- significativamente diferente da pravastatina ANCOVA $p \leq 0,05$
- c- 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 médias (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 3086 pacientes com síndromes coronárias agudas, angina instável ou infarto do miocárdio não-transmural (infarto sem onda Q). 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, 147, 48 e 139 mg/dL, respectivamente, no grupo tratado com atorvastatina; e 135, 217, 46 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.

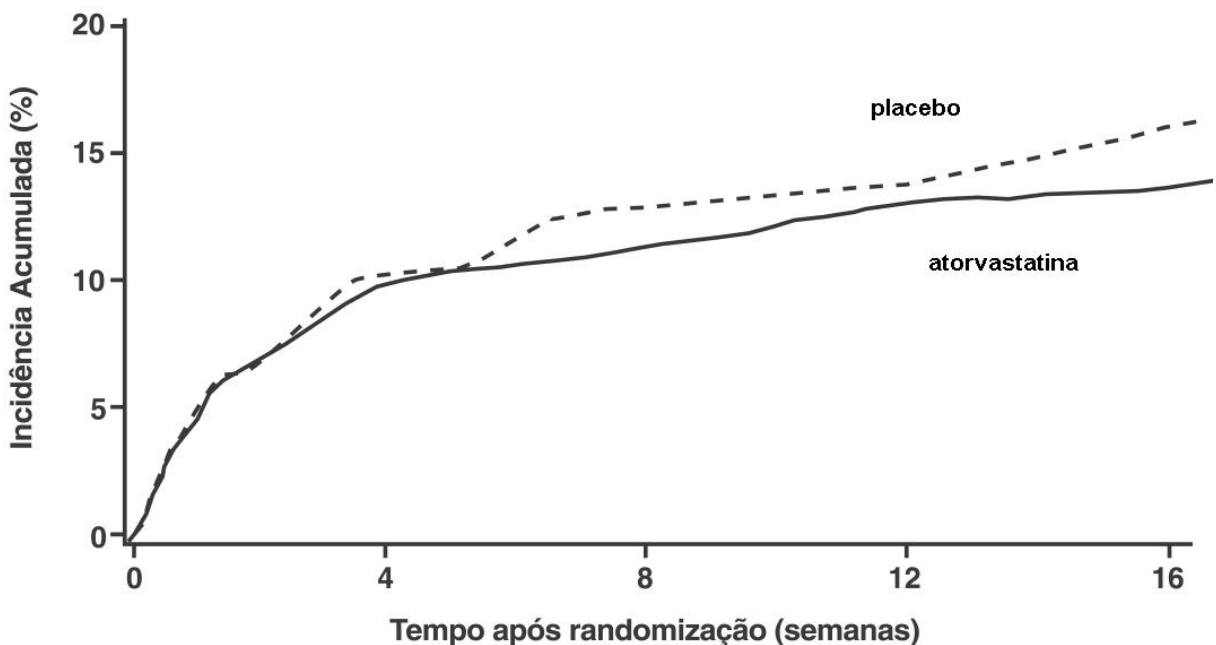


Figura 1. Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.

Prevenção de Complicações Cardiovasculares

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 40-80 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 3 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 ($n=5168$) ou placebo ($n=5137$). Considerando que o resultado do tratamento com a atorvastatina em comparação com o placebo excedeu o limiar de significância, em uma análise parcial 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 significativamente os índices relacionados aos seguintes eventos:

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

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

No Estudo Colaborativo Atorvastatina Diabetes (CARDS), o efeito da atorvastatina na doença cardiovascular fatal e não-fatal foi avaliada em 2838 pacientes com diabetes tipo 2, com idade entre 40 e 75 anos, sem história prévia de doença cardiovascular e com LDL \leq 4,14 mmol/L (160 mg/dL) e TG \leq 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Além disso, todos os pacientes tinham, pelo menos, 1 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 = 1428) ou placebo (n = 1410) 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-p
Principais eventos cardiovasculares [IAM fatal e não-fatal, IM silencioso, morte por doença coronária cardíaca 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; DCC = doença cardíaca coronária; 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 ou eventos adversos sérios 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 mg/dL \pm 30 quando comparado ao pré-tratamento (cujo valor é de 150 mg/dL \pm 28), e no grupo da pravastatina o LDL-C foi reduzido para uma média de 110 mg/dL \pm 26 quando comparado ao pré-tratamento (cujo valor é de 150 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 média em 39,1% (pravastatina: -22,0%, $p < 0,001$). A atorvastatina aumentou o HDL-colesterol médio em 2,9% (pravastatina: +5,6%, $p = \text{NS}$). 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 foram comparáveis.

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 4731 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, 21-92 anos de idade (idade média de 63 anos), e uma média de LDL basal de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). O LDL-colesterol médio foi de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante o tratamento com atorvastatina e 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante o tratamento com placebo. O acompanhamento médio foi de 4,9 anos.

A atorvastatina 80 mg reduziu o risco de *endpoint* primário de AVC fatal e não-fatal em 15% (HR 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; $p=0,05$ ou 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 (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) e aumentou a incidência de AVC hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) comparado ao placebo. A incidência de AVC hemorrágico fatal foi similar entre os grupos (17 de atorvastatina vs. 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 vs. 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 vs. 311 de placebo) e poucos eventos de DCC (123 de atorvastatina vs. 204 de placebo). A mortalidade total foi similar nos grupos de tratamento (216 de atorvastatina vs. 211 de placebo). A incidência total de eventos adversos e eventos adversos sérios foram similares entre os grupos de tratamento.

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 hipertensivos (vide "Prevenção de Complicações Cardiovasculares").

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 vasoespasmo (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, LDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicérides, e para aumentar o HDL-colesterol 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 lípides.

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 fumo 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 SBC) e a pressão arterial estiver elevada ou inadequadamente controlada (vide JNC VII e IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da SBH).

CONTRA-INDICAÇÕES

Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida às diidropiridinas, anlodipino, atorvastatina ou a qualquer componente da fórmula.

Caduet*, que contém atorvastatina cálcica, é contra-indicado 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* 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.



POSOLOGIA

Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) 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.

Caduet* está disponível na forma de comprimidos revestidos nas dosagens: 5 mg/10 mg, 5 mg/20 mg, 10 mg/10 mg ou 10 mg/20 mg de anlodipino/atorvastatina, respectivamente, para ser administrado uma vez ao dia. A faixa de dosagem para Caduet* é de 5mg/10 mg até 10 mg/80 mg, de acordo com o esquema abaixo:

anlodipino	10 mg	10/10	10/20	10/40	10/80
	5 mg	5/10	5/20	5/40	5/80
Doses opcionais/início de tratamento (CADUET*)					
		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
gráfico de titulação para a meta desejada de tratamento		atorvastatina			

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*. A dose do componente atorvastatina de Caduet* pode variar de 10 a 80 mg, em dose única diária. 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 compassionado 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.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Vide “Contra-indicações” e “Advertências e Precauções”.

Uso em Crianças

Não foram conduzidos estudos para determinar a segurança ou eficácia de Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) em crianças.

Uso em 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.

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 lípidos (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais”).

Uso combinado com outros medicamentos

Em estudos com atorvastatina: quando a co-administração de atorvastatina e ciclosporina é necessária, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg (vide “Advertências e



Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética” e “Interações Medicamentosas – Em estudos com atorvastatina”).

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* 5 mg/20 mg contém 6,94 mg de besilato de anlodipino e 21,70 mg de atorvastatina cálcica, equivalentes a 5 mg de anlodipino base e 20 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.

Caduet* 10 mg/20 mg contém 13,87 mg de besilato de anlodipino e 21,70 mg de atorvastatina cálcica, equivalentes a 10 mg de anlodipino base e 20 mg de atorvastatina base.

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 NYHA III e IV de etiologia não isquêmica, 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 “Informações Técnicas – Propriedades Farmacodinâmicas”).

Uso em Pacientes com Disfunção Hepática (vide “Contra-indicações”)

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, 20, 40 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, 20, 40 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 seqüelas.

Testes de função hepática devem ser realizados antes do início e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolverem qualquer sinal ou sintoma sugestivo de danos hepáticos 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 AST e ALT (TGO e TGP) maior que 3 vezes o limite superior da normalidade persistir, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica). A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide “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 contra-indicações ao uso de Caduet* (vide “Contra-indicações”).

Efeitos na Musculatura Esquelética

Mialgia foi relatada em pacientes tratados com atorvastatina (vide “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 ou antifúngicos azólicos. Muitos destes fármacos inibem o metabolismo do citocromo P450 3A4 e/ou o transporte do fármaco. A CYP 3A4 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 co-administrada com os medicamentos citados (vide “Interações Medicamentosas”). Determinações periódicas de creatina fosfoquinase (CPK) 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 “Reações Adversas”).

Assim como ocorre com outros fármacos da classe dos inibidores da HMG-CoA redutase, foram relatados raros casos de rbdomiólise acompanhada de insuficiência renal aguda decorrente de mioglobinúria.

O tratamento com Caduet* deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado em qualquer paciente com condição séria e aguda sugestiva de miopatia ou que apresente um fator de risco que o predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal decorrente de rbdomiólise (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 AIT no período de 6 meses e foram iniciados com atorvastatina 80 mg, apresentaram uma incidência maior de AVC hemorrágico no grupo com atorvastatina 80 mg comparado ao grupo com placebo (55 da atorvastatina vs. 33 do placebo). Pacientes com AVC hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina vs. 2 de placebo). Entretanto, em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg ocorreram poucos eventos de AVC de qualquer tipo (265 vs. 311) e poucos eventos de DCC (123 vs. 204) (vide “Resultados de Eficácia – AVC recorrente”).

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* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) 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 “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 lípidos (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais”).

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 homocigótica. Nenhuma anormalidade clínica ou de bioquímica foi relatada.

Uso Durante a Gravidez e Lactação

Caduet* é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica (vide “Contra-indicações”).

Caduet* é contra-indicado 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 contra-indicado 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 cinquenta vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos.

Se a paciente engravidar durante o tratamento com Caduet*, 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* deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

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 co-administrados. O efeito do anlodipino na farmacocinética da atorvastatina não resultou em alteração na $C_{máx}$: 91% (90% de intervalo de confiança: 80 a 103%), mas a AUC da atorvastatina aumentou em 18% (90% de intervalo de confiança: 109 a 127%) na presença de anlodipino.

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido com Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) e outros medicamentos, embora estudos com os componentes individuais anlodipino e atorvastatina tenham sido realizados, conforme descrito abaixo:

Em estudos com anlodipino

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, antiinflamatórios não-esteróides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

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 co-administrado.



Estudos especiais: efeito de outros agentes sobre o anlodipino

cimetidina: a co-administração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

suco de grapefruit: a co-administração de 240 mL de suco de *grapefruit* com uma dose única oral de 10 mg de anlodipino em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

alumínio/magnésio (antiácido): a co-administração 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 co-administração 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 co-administração de anlodipino com varfarina não alterou o tempo de resposta de protrombina à varfarina.

ciclosporina: os estudos farmacocinéticos com ciclosporina demonstraram que o anlodipino não altera significativamente a farmacocinética da ciclosporina.

interações medicamento-testes laboratoriais: desconhecidas.

Em estudos 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 P450 3A4 (por exemplo, eritromicina e antifúngicos azólicos) (vide “Posologia – Uso combinado com outros medicamentos” e “Advertências e Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética”).

inibidores do citocromo P450 3A4: a atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. Administração concomitante de atorvastatina com inibidores do citocromo P450 3A4 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 P450 3A4.

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 co-administração de atorvastatina 10 mg e ciclosporina 5,2 mg/kg/dia resultou em



aumento de 7,7 vezes na exposição de atorvastatina (vide “Posologia – Uso combinado com outros medicamentos”)

eritromicina/claritromicina: a co-administração de atorvastatina e eritromicina (500 mg, a cada 6 horas) ou claritromicina (500 mg, a cada 12 horas), inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas mais elevadas da atorvastatina (vide “Advertências e Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética”).

inibidores da protease: a co-administração de atorvastatina e inibidores da protease, inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de atorvastatina.

cloridrato de diltiazem: a co-administração 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 co-administração de atorvastatina (20 a 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 CYP 3A4 e pode aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina, especialmente com consumo excessivo de suco de *grapefruit* (> 1,2 litros por dia).

indutores do citocromo P450 3A: a administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 3A4 (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 P450 3A4 e inibição do transportador de captação OATP1B1 do hepatócito), é recomendada a co-administração 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 co-administração 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 co-administrados em comparação à administração isolada de qualquer dos fármacos.

digoxina: quando foram co-administradas doses múltiplas de digoxina e atorvastatina 10 mg, 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 atorvastatina 80 mg. Pacientes utilizando digoxina devem ser monitorados adequadamente.



azitromicina: a co-administração 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 co-administração com um contraceptivo oral contendo noretindrona e etinilestradiol aumentou os valores de AUC da noretindrona e do etinilestradiol em aproximadamente 30% e 20%. 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.

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.

REAÇÕES ADVERSAS

A segurança da terapia combinada de anlodipino e atorvastatina foi avaliada em estudos duplo-cegos, placebo-controlados, em 1092 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 apenas 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:

Sistema nervoso autônomo: rubor.

Geral: fadiga.

Cardiovascular, geral: edema.

Sistema nervoso central e periférico: tontura, dor de cabeça.

Gastrointestinal: dor abdominal, náusea.

Freqüência cardíaca/ritmo: palpitações.

Psiquiátrico: sonolência.



Nestes estudos clínicos não foi observado qualquer tipo de anormalidade clinicamente significativa nos testes laboratoriais relacionados ao anlodipino.

Experiência Pós-Comercialização

Na experiência pós-comercialização, os seguintes efeitos indesejados adicionais foram relatados com anlodipino:

Sistema nervoso autônomo: boca seca, sudorese aumentada.

Geral: astenia, dor nas costas, mal-estar, dor, aumento ou diminuição de peso.

Cardiovascular, geral: hipotensão, síncope.

Sistema nervoso central e periférico: hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, tremor.

Endócrino: ginecomastia.

Gastrointestinal: função intestinal alterada, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito.

Metabólico/nutricional: hiperglicemia.

Músculo-esquelético: artralgia, cãibra muscular, mialgia.

Hematológico: púrpura, trombocitopenia.

Psiquiátrico: impotência, insônia, mudanças no humor.

Respiratório: tosse, dispnéia, rinite.

Pele/anexos: alopecia, descoloração da pele, urticária.

Sentidos especiais: alteração de paladar, ruído no ouvido.

Urinário: aumento na frequência urinária, distúrbios miccionais, noctúria.

Vascular (Extracardíaco): vasculite.

Visão: distúrbios visuais.

Células brancas do sangue/sistema reticuloendotelial: leucopenia.

Hepatobiliar: 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.

Raramente foram observadas reações alérgicas incluindo prurido, *rash*, angioedema e eritema multiforme.



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. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos devido a efeitos colaterais atribuídos à atorvastatina.

Os efeitos adversos mais freqüentes (1% ou mais) associados ao tratamento com atorvastatina, em pacientes participando de estudos clínicos controlados, foram:

Psiquiátrico: insônia.

Sistema nervoso: cefaléia.

Gastrintestinal: náusea, diarreia, dor abdominal, dispepsia, constipação, flatulência.

Sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo: mialgia.

Geral: astenia.

Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados em estudos clínicos com atorvastatina:

Metabólico/nutricional: hipoglicemia, hiperglicemia, anorexia.

Sistema nervoso: neuropatia periférica, parestesia.

Gastrintestinal: pancreatite, vômito.

Hepatobiliar: hepatite, icterícia colestática.

Pele e tecido subcutâneo: alopecia, prurido, *rash*, angioedema.

Sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo: miopatia, miosite, câibra muscular.

Sistema reprodutor e mama: impotência.

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

Experiência Pós-Comercialização

Na experiência pós-comercialização os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados com atorvastatina:

Sistema hematológico e linfático: trombocitopenia.

Imunológicos: reações alérgicas (incluindo anafilaxia).



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

Metabólico/nutricional: aumento de peso.

Sistema nervoso: hipoestesia, amnésia, tontura, disgeusia.

Ouvido e labirinto: ruído no ouvido.

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

Sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo: rabdomiólise, artralgia, dor nas costas.

Geral: dor no peito, edema periférico, mal-estar, fadiga.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER.

SUPERDOSE

Não existem informações de superdose com Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) 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* (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Insuficiência Renal”).

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 sadios 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 freqüente 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 sangüínea, desde que o uso do mesmo não seja contra-indicado. Gliconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio.

Informações de superdosagem 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.

ARMAZENAGEM

Caduet* (besilato de anlodipino/atorvastatina cálcica) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 20 e 25°C), protegido da luz e umidade.



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0106

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número de lote e data de validade: vide cartucho

Caduet* 5 mg/20 mg, 10 mg/10 mg e 10 mg/20 mg

Produto fabricado e embalado por:

Gödecke GmbH

Freiburg – Alemanha

Caduet* 5mg/10mg

Produto fabricado por:

Gödecke GmbH

Freiburg – Alemanha

Embalado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Guarulhos – SP

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA

Av. Monteiro Lobato, 2.270

CEP: 07190-001 – Guarulhos – SP

CNPJ. Nº. 46.070.868/0001-69

Indústria Brasileira.

* Marca depositada

Fale Pfizer 0800-16-7575

www.pfizer.com.br

CDT08