

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

DENOMINATION : CADUET® 5mg/10mg, comprimés pelliculés. CADUET® 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Amlodipine sous forme de bésilate d'amlodipine : 5 mg ou 10 mg. Atorvastatine sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée : 10 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé à 5 mg/10 mg : blanc, de forme ovale, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « CDT 051 » sur l'autre face, comprimé à 10 mg/10 mg : bleu, de forme ovale, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « CDT 101 » sur l'autre face. **DONNEES CLINIQUES : • Indications thérapeutiques :** CADUET est indiqué dans la prévention des événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risque cardiovasculaire associés, avec un cholestérol normal à modérément élevé, sans maladie coronaire avérée et, chez lesquels, selon les recommandations en vigueur, l'utilisation concomitante d'amlodipine et d'une faible dose d'atorvastatine est adaptée (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). CADUET doit être utilisé lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. **• Posologie et mode d'administration :** Voie orale. La posologie initiale usuelle est de 5 mg/10 mg une fois par jour. Si un contrôle plus strict de la pression artérielle est nécessaire, une posologie de 10 mg/10 mg une fois par jour peut être administrée. Les comprimés peuvent être pris à tout moment de la journée, avec ou sans aliments. CADUET peut être utilisé seul ou en association avec d'autres anti-hypertenseurs mais il ne doit pas être utilisé en association à d'autres inhibiteurs calciques ou une autre statine. L'association de CADUET et de fibrates doit généralement être évitée (voir rubriques Mises en garde et précautions particulières d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Patients atteints d'insuffisance rénale:** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** CADUET est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique Contre-indications). **Enfants/Adolescents:** La tolérance et l'efficacité de CADUET n'ont pas été établies chez l'enfant/adolescent. De ce fait, l'utilisation de CADUET n'est pas recommandée dans cette population. **Sujet âgé :** Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose chez le sujet âgé (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). **Association avec d'autres médicaments :** En cas d'association avec la ciclosporine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 10 mg (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **• Contre-indications :** CADUET est contre-indiqué chez les patients présentant : - une hypersensibilité aux dihydropyridines, à l'amlodipine et à l'atorvastatine ou à l'un des excipients de ce médicament - une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale - grossesse et allaitement (voir rubrique Grossesse et allaitement) - en association avec l'itraconazole, le kétoconazole, la télichromycine (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **• Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : Effets hépatiques :** Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration de celui-ci, ainsi qu'en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une altération hépatique. En cas d'élévation du taux sérique des transaminases, une surveillance s'impose jusqu'à normalisation. Une augmentation persistante des ALAT ou des ASAT dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), doit conduire à l'arrêt du traitement. En raison de la présence d'atorvastatine, CADUET doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool, chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou des antécédents d'affection hépatique. **Effets musculaires :** Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies. Ces atteintes musculaires peuvent rarement évoluer vers une rhabdomyolyse, caractérisée par des taux

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

élevés de CPK (plus de 10 fois la LSN), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale, et être fatale dans certains cas. Un dosage régulier des taux de CPK ou d'autres enzymes musculaires n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques traités par statine. Cependant, le dosage des CPK est recommandé avant toute initiation d'un traitement par une statine chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse ainsi que chez ceux présentant des symptômes musculaires pendant un traitement par une statine (voir ci-dessous). *Avant initiation du traitement* : CADUET doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Avant de débiter un traitement par une statine, le taux de créatine phosphokinase (CPK) doit être contrôlé dans les situations suivantes : Patients âgés (> 70 ans), insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédent personnel ou familial de maladies musculaires génétiques, antécédent personnel de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate, abus d'alcool. Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, de même, qu'une surveillance clinique régulière sont recommandées. Si le taux basal de CPK est significativement élevé (plus de 5 fois la LSN) le traitement ne doit pas être débuté. *Mesure de la créatine phosphokinase* : La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être mesurée après un exercice physique important ni en présence d'une autre cause possible d'augmentation de la CPK, car cela rendrait difficile l'interprétation des résultats. En cas d'élévation significative de la CPK (plus de 5 fois la LSN) avant le traitement, celle-ci devra être systématiquement recontrôlée dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats. Si le taux initial de CPK > 5 fois la normale est confirmé, le traitement ne devra pas être initié. *Pendant le traitement* : Il est recommandé de demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre. Si les symptômes apparaissent alors qu'un patient est sous traitement, un dosage de CPK doit être effectué ; si le taux de CPK est significativement élevé (plus de 5 fois la LSN), le traitement doit être interrompu. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK ne dépasse pas 5 fois la LSN. Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK redevient normal, la réintroduction de CADUET peut être envisagée sous étroite surveillance. **Associations médicamenteuses** : L'association de CADUET avec le dantrolène (perfusion), le gemfibrozil et les autres fibrates est déconseillée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Comme avec les autres statines, le risque de rhabdomyolyse et de myopathie est majoré lorsque CADUET est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine comme les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, les antibiotiques de la famille des macrolides tels que l'érythromycine, la clarithromycine, les antifongiques dérivés azolés tels que l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, les hypolipémiants tels que l'acide nicotinique, le gemfibrozil, les fibrates ou les inhibiteurs de protéases du VIH (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Effets indésirables). • **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Interactions liées à l'association** : Les données d'une étude d'interaction médicamenteuse entre 10 mg d'amlodipine et 80 mg d'atorvastatine réalisée chez le sujet sain montrent que la pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas modifiée lors de l'administration concomitante de ces deux molécules. Aucun effet de l'amlodipine sur la C_{max} de l'atorvastatine n'a été observée ; par contre, l'ASC de l'atorvastatine a augmenté de 18 % (IC_{90%} [109-127 %] en présence d'amlodipine. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec CADUET et d'autres médicaments. Néanmoins, des études d'interaction ont été réalisées avec l'amlodipine et l'atorvastatine individuellement, comme décrit ci-dessous. **Interactions liées à l'amlodipine : Association déconseillée : Dantrolène (perfusion)** : Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie I.V. Par extrapolation, l'association de l'amlodipine et de dantrolène devra être évitée (voir rubrique Mise en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.). **Associations nécessitant des précautions d'emploi : Baclofène :** Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. **Inducteurs du CYP3A4 (agents anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, rifampicine) :** Risque de diminution de la concentration plasmatique de l'amlodipine due à une augmentation du métabolisme hépatique de l'amlodipine par ces inducteurs. Une surveillance clinique sera instaurée. Une adaptation de la posologie de l'amlodipine est éventuellement nécessaire pendant le traitement avec cet inducteur et après son arrêt. **Associations à prendre en compte : Alpha-1-bloquants à visée urologique (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine) :** Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère. **Amifostine :** Majoration de l'effet hypotenseur par addition d'effets indésirables. **Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques :** Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif). **Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol) :** Risque d'hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptible de s'ajouter aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. **Corticoïdes, tétracosactide :** Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). **Autres agents antihypertenseurs :** L'utilisation concomitante d'amlodipine avec un autre antihypertenseur (bêta-bloquant, antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion) peut majorer l'effet hypotenseur de l'amlodipine. Un traitement avec de la trinitrine, des dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs doit être envisagé avec précaution. **Sildenafil :** Une dose de 100 mg de sildenafil chez des sujets ayant une hypertension artérielle essentielle n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'amlodipine. Quand l'amlodipine est associée au sildenafil, chaque molécule exerce son activité antihypertensive propre. Au cours d'études d'interaction, la cimétidine, l'atorvastatine et les sels d'aluminium/magnésium n'ont pas modifié la pharmacocinétique de l'amlodipine. **Interactions liées à l'atorvastatine : Associations contre-indiquées : Itraconazole, kétoconazole :** Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine) (voir rubrique Contre-indications). **Télithromycine :** Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant) (voir rubrique Contre-indications). **Associations déconseillées : Gemfibrozil et autres fibrates :** Risque d'addition des effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Associations nécessitant des précautions d'emploi : Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 :** L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Une interaction peut survenir lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 comme les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, les antibiotiques de la famille des macrolides tels que l'érythromycine et la clarithromycine, la néfazodone, les antifongiques dérivés azolés et les inhibiteurs de protéases du VIH. L'administration concomitante de ces médicaments entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Par conséquent, l'association de l'atorvastatine avec ces médicaments doit se faire sous surveillance particulière. Si l'association de ces médicaments avec l'atorvastatine est jugée nécessaire, le bénéfice/risque de cette association

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

doit être soigneusement évalué. Par conséquent, des doses initiales et d'entretien plus faibles d'atorvastatine doivent être envisagées lors de traitements associant les médicaments cités ci-dessus.

Inhibiteurs des transporteurs : L'atorvastatine et ses métabolites sont des substrats de transporteurs qui peuvent être inhibés par des traitements concomitants tels que la ciclosporine, entraînant une augmentation de la biodisponibilité de l'atorvastatine. L'association de 10 mg d'atorvastatine et de 5,2 mg/kg/jour de ciclosporine a entraîné une augmentation de 7,7 fois de l'exposition à l'atorvastatine (voir aussi la rubrique Posologie et mode d'administration). En cas d'association avec la ciclosporine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 10 mg.

Inducteurs du cytochrome P450 3A4 : L'association de l'atorvastatine avec des inducteurs du cytochrome P450 3A4 tels que l'efavirenz, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la rifabutine et le millepertuis, peut diminuer de façon variable les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Cette diminution peut atteindre 80 % dans le cas de la rifampicine. Le taux de cholestérol devra être contrôlé afin d'assurer l'efficacité du traitement.

Inhibiteurs de protéases : L'administration concomitante d'atorvastatine et d'inhibiteurs de protéases, connus comme étant des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, a été associée à une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

Warfarine : Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

Acide nicotinique : Le risque de survenue d'une myopathie est accru lors de l'administration concomitante de l'acide nicotinique et d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, et peut, dans de rares cas, entraîner une rhabdomyolyse avec survenue d'une insuffisance rénale liée à une myoglobulinurie. Par conséquent, le bénéfice/risque d'un traitement concomitant doit être soigneusement évalué (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Associations à prendre en compte :

- Anti-acides :** L'association concomitante d'atorvastatine et d'un antiacide (hydroxide de magnésium, d'aluminium) diminue les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de son métabolite actif d'environ 35 %. Toutefois, la réduction du LDL-cholestérol n'est pas modifiée.
- Jus de pamplemousse :** Augmentation des concentrations plasmatiques de l'hypolipémiant, avec risque de survenue d'effets indésirables, notamment musculaires.
- Contraceptifs oraux :** L'administration concomitante d'atorvastatine avec des contraceptifs oraux entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de noréthindrone et d'éthinylestradiol. Cet effet devra être pris en compte lors du choix des doses de contraceptifs oraux.
- Colestipol :** L'administration concomitante d'atorvastatine avec le colestipol conduit à des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs plus faibles (de l'ordre de 25 %). Toutefois les effets sur les paramètres lipidiques ont été plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés ensemble par rapport à chacun des médicaments administré seul.
- Autres interactions :**

- Diltiazem :** L'association de 40 mg d'atorvastatine avec 240 mg de diltiazem a entraîné une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine de 51 %.
- Phénazone :** L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone a entraîné un effet limité ou indétectable sur la clairance de la phénazone. Il n'a pas été observé d'interaction avec les AINS, les antibiotiques, les hypoglycémiant oraux, la cimétidine et la digoxine.

- **Grossesse et allaitement :** CADUET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Grossesse : Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures de contraception adéquates. Le cholestérol et ses dérivés étant essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de l'HMG CoA réductase prime sur le bénéfice attendu d'un traitement par statine lors d'une grossesse. En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement.

Allaitement : Le composant atorvastatine de CADUET passant dans le lait maternel, le traitement par CADUET est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique Contre-indications).

- **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser**

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

des machines : Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de CADUET sur l'aptitude à utiliser ou conduire des véhicules. Cependant sur la base des propriétés pharmacodynamiques du composant amlodipine de CADUET, la survenue possible de vertiges doit être prise en compte lors de l'utilisation d'un véhicule ou de la conduite de machines (voir rubrique Effets indésirables). • **Effets indésirables** : La tolérance de CADUET a été évaluée au cours d'études en double aveugle, contrôlées versus placebo chez 1092 patients traités pour une hypertension et une dyslipidémie concomitantes. Au cours des essais cliniques avec CADUET, aucun événement indésirable particulier propre à cette association n'a été observé. Les événements indésirables se sont limités à ceux rapportés antérieurement pour l'amlodipine et/ou l'atorvastatine (voir événements indésirables ci-dessous). Au cours d'essais cliniques contrôlés, l'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables cliniques ou d'anomalies biologiques a été observé chez 5,1 % des patients traités avec l'amlodipine et l'atorvastatine contre 4,0% des patients prenant un placebo. Les événements indésirables ci-dessous, listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquences, concernent l'amlodipine et l'atorvastatine individuellement. Très fréquents : $\geq 1/10$, fréquents : $\geq 1/100$ et $< 1/10$, peu fréquents : $\geq 1/1000$ et $< 1/100$, rares : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$, très rares : $< 1/10\ 000$. **Amlodipine** : • Affections hématologiques et du système lymphatique : *Très rares* : leucopénie, thrombocytopénie. • Affections du système immunitaire : *Très rares* : réaction allergique : urticaire. • Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Peu fréquents* : prise de poids, perte de poids. *Très rares* : hyperglycémie. • Affections psychiatriques : *Peu fréquents* : insomnie, troubles de l'humeur. • Affections du système nerveux : *Fréquents* : somnolence, vertiges, céphalées. *Peu fréquents* : tremblements, hypoesthésies, paresthésies. *Très rares* : hypertonie, neuropathie périphérique. • Affections oculaires : *Peu fréquents* : troubles visuels. • Affection de l'oreille et du labyrinthe : *Peu fréquents* : acouphène. • Affections cardiaques : *Fréquents* : palpitations. *Peu fréquents* : syncopes. *Rares* : douleur angineuse. *Très rares* : infarctus du myocarde, arythmie (dont bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire). • Affections vasculaires : *Fréquents* : bouffées vasomotrices. *Peu fréquents* : hypotension. *Très rares* : vascularite. • Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : *Peu fréquents* : dyspnée, rhinite. *Très rares* : toux. • Affections gastro-intestinales : *Fréquents* : douleurs abdominales, nausées. *Peu fréquents* : vomissements, dyspepsie, troubles du transit intestinal, sécheresse buccale, modification du goût. *Très rares* : hyperplasie gingivale, pancréatite. • Affections hépatobiliaires : *Très rares* : hépatite, ictère cholestatique. • Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : *Peu fréquents* : alopécie, purpura, décoloration de la peau, augmentation de la sudation, prurit, éruption. *Très rares* : oedème de Quincke, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson. • Affections musculo-squelettiques et systémiques : *Peu fréquents* : arthralgie, myalgie (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi), crampes musculaires, douleur dorsale. • Affections du rein et des voies urinaires : *Peu fréquents* : trouble de la miction, nycturie, pollakiurie. • Affections des organes de reproduction et du sein : *Peu fréquents* : impuissance, gynécomastie. • Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *Fréquents* : oedème, œdème périphérique, fatigue. *Peu fréquents* : douleur thoracique, asthénie, douleur, malaise. • Investigations : *Très rares* : élévation des enzymes hépatiques : ASAT, ALAT (principalement en relation avec une cholestase). **Atorvastatine** : • Affections hématologiques et du système lymphatique : *Peu fréquents* : thrombocytopénie. • Affections du système immunitaire : *Peu fréquent* : réaction allergique : urticaire. *Très rare* : anaphylaxie • Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Peu fréquents* : hyperglycémie, prise de poids, hypoglycémie, anorexie. • Affections psychiatriques : *Fréquent* : insomnie. • Affections du système nerveux : *Fréquents* : vertiges,

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

céphalées, hypoesthésies, paresthésies. *Peu fréquents* : neuropathie périphérique, amnésie. *Très rare* : dysgueusie. • Affections oculaires : *Très rares* : troubles visuels. • Affection de l'oreille et du labyrinthe : *Peu fréquent* : acouphène. *Très rares* : perte de l'audition. • Affections gastro-intestinales : *Fréquents* : douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, diarrhées, constipation, flatulence. *Peu fréquents* : vomissements. *Rares* : pancréatite. • Affections hépatobiliaires : *Rares* : hépatite, ictère cholestatique. *Très rares* : insuffisance hépatique • Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : *Fréquents* : prurit, éruption. *Peu fréquent* : alopecie. *Rares* : éruptions bulleuses. *Très rares* : oedème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. • Affections musculo-squelettiques et systémiques : *Fréquents* : arthralgie, myalgie (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi), douleur dorsale. *Rares* : crampes musculaires, myosites (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). *Très rares* : rhabdomyolyse, myopathie (voir rubrique Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi), tendinopathies, dans de rares cas rupture de tendon. • Affections des organes de reproduction et du sein : *Peu fréquent* : impuissance. *Très rares* : gynécomastie. • Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *Fréquents* : fatigue, douleur thoracique, asthénie. *Peu fréquent* : malaise. *Rares* : oedème, oedème périphérique. • Investigations : *Fréquents* : élévation des enzymes hépatiques : ASAT, ALAT (principalement en relation avec une cholestase), augmentation des CPK (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). • **Surdosage** : Aucune information n'est disponible concernant un surdosage de CADUET chez l'homme. Pour l'amlodipine, l'expérience en matière de surdosage intentionnel chez l'homme est limitée. Un surdosage massif pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique entraînant une hypotension systémique marquée et probablement prolongée. Toute hypotension consécutive à une intoxication aiguë nécessite une surveillance en unité de soins intensifs cardiologiques. Un vasoconstricteur peut-être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle. L'amlodipine n'est pas dialysable. Il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage d'atorvastatine. En cas de surdosage, le patient doit bénéficier d'un traitement symptomatique et des mesures de support doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les concentrations sériques de CPK doivent être contrôlées. En raison de l'importante liaison du médicament aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : • **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, autres associations (amlodipine et atorvastatine). Code ATC : C10BX03. CADUET associe deux mécanismes d'action: l'action d'antagoniste calcique dihydropyridine de l'amlodipine (inhibiteur calcique ou bloqueur du canal calcique lent) d'une part et l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par l'atorvastatine d'autre part. Le composant amlodipine de CADUET inhibe le flux transmembranaire des ions calcium dans les cellules musculaires lisses et les cellules myocardiques. Le composant atorvastatine de CADUET est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable de la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, y compris du cholestérol. Aucune modification de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine sur la pression artérielle systolique n'a été observée lors de l'administration de CADUET, par rapport à l'administration de l'amlodipine seule. De même, aucune modification de l'effet de l'atorvastatine sur le LDL-C n'a été observé lors de l'administration de CADUET, par rapport à l'administration de l'atorvastatine seule. **L'étude Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)** est une étude randomisée en plan factoriel 2x2 comparant deux stratégies antihypertensives chez 19257 patients (bras antihypertenseur – ASCOT-BPLA) ainsi que l'effet de l'ajout de 10 mg d'atorvastatine par rapport au placebo chez 10305 patients (bras

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

hypolipémiant – ASCOT-LLA), sur les événements coronaires mortels et non mortels. L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo (ASCOT-LLA) chez 10305 patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et avec des taux de CT $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants: sexe masculin, âge (≥ 55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL ≥ 6 , artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Les patients recevaient un traitement antihypertenseur à base soit d'amlodipine (5-10 mg) soit d'aténolol (50-100 mg). Afin d'atteindre l'objectif de contrôle tensionnel ($<140/90$ mm Hg chez les patients non diabétiques, $<130/80$ mm Hg chez les patients diabétiques), le périndopril (4-8 mg) pouvait être ajouté dans le groupe amlodipine et le bendrofluméthiazide potassique (1,25-2,5 mg) dans le groupe aténolol. Le traitement de 3^{ème} intention était la doxazosine à libération prolongée (4-8 mg) dans les deux bras. 5168 patients ont été inclus dans le bras atorvastatine (2584 patients sous amlodipine et 2584 sous aténolol) et 5137 dans le bras placebo (2554 patients sous amlodipine et 2583 sous aténolol). L'association de l'amlodipine et de l'atorvastatine a montré une réduction significative du critère principal associant les événements coronaires fatals et les infarctus du myocarde non fatals : de 53 % (IC 95 % de 31 % à 68 %, $p < 0,0001$) par rapport au bras amlodipine + placebo ; de 39 % (IC 95 % de 8 % à 59 %, $p < 0,016$) par rapport au bras aténolol + atorvastatine. La pression artérielle a diminué significativement dans les deux groupes de traitement et la différence était significativement plus importante dans le bras à base d'amlodipine plus atorvastatine que dans celui à base d'aténolol plus d'atorvastatine (respectivement -26,5/-15,6 mm Hg versus -24,7/-13,6 mm Hg). Les valeurs de p entre les deux groupes étaient de 0,0036 (pour la PAS) et $<0,0001$ (pour la PAD). Etude Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) : L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), étude randomisée en double aveugle a été conduite pour comparer les effets de l'amlodipine ou du lisinopril à la chlorthalidone, en traitement de première intention, chez des patients atteints d'hypertension artérielle légère à modérée. 33357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un des autres facteurs de risque de coronaropathie suivants : *antécédent d'infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral > 6 mois ou autre maladie cardio-vasculaire liée à l'athérosclérose (51,5 % au total), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dL (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %)*. Le critère principal était un critère composite associant des décès d'origine coronaire ou des infarctus du myocarde non fatals. 11,3 % des patients du groupe amlodipine ont présenté un événement du critère principal versus 11,5 % des patients du groupe chlorthalidone (RR 0,98 95 % IC [0,90-1,07] $p=0,65$). Parmi les critères secondaires : le taux de mortalité toutes causes a été de 16,8 % versus 17,3 % dans le groupe amlodipine et chlorthalidone respectivement (amlodipine versus chlorthalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] $p=0,20$) ; l'incidence de l'insuffisance cardiaque (composante d'un critère combiné cardiovasculaire) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine comparée au groupe chlorthalidone (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % IC [1,25-1,52] $p < 0,001$). L'étude n'a pas montré la supériorité d'un des groupes de traitement sur le critère principal. Une analyse des résultats réalisée *a posteriori* a suggéré que l'amlodipine réduirait de manière comparable les décès d'origine coronaire ou les infarctus du myocarde non fatals, ainsi que la mortalité toutes causes par rapport à la chlorthalidone. • **Propriétés pharmacocinétiques : Données concernant CADUET** : Après administration

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

orale, deux pics plasmatiques distincts sont observés. Le premier intervient 1 à 2 heures après l'administration et est attribuable à l'atorvastatine; le second survient entre 6 et 12 heures après l'administration et est attribuable à l'amlodipine. La vitesse d'absorption et la biodisponibilité de l'amlodipine et de l'atorvastatine de CADUET ne sont pas significativement différentes de celles de l'amlodipine et de l'atorvastatine lors de l'administration concomitante d'amlodipine et d'atorvastatine. La biodisponibilité de l'amlodipine de CADUET n'a pas été modifiée par la prise d'aliments. L'alimentation diminue la vitesse d'absorption (C_{max}) et la quantité observée (ASC) de l'atorvastatine présente dans CADUET respectivement d'environ 32% et 11% ; des réductions similaires des concentrations plasmatiques d'atorvastatine en présence d'aliments avaient été observées sans diminution de l'effet sur le LDL-C (voir ci-dessous). **Données concernant l'amlodipine :**

Absorption : Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, un pic plasmatique est observé 6 à 12 heures après administration. La biodisponibilité absolue varie entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée en présence d'aliments. **Distribution :** Les études *in vitro* de l'amlodipine ont montré qu'environ 97,5 % du médicament circulant est lié aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus. **Métabolisme :** L'amlodipine est métabolisée en métabolites inactifs en grande partie par le foie (environ 90 %). **Élimination :** L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 7 à 8 jours après administration répétée. 10 % de la molécule d'amlodipine inchangée et 60 % des métabolites de l'amlodipine sont excrétés dans l'urine. **Données concernant l'atorvastatine :**

Absorption : L'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine (molécule mère) est d'environ 12 % et la disponibilité systémique de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 30%. La faible disponibilité systémique est attribuée à une clairance pré-systémique au niveau de la muqueuse gastro-intestinale et/ou à un métabolisme de premier passage hépatique. Bien que l'alimentation diminue la vitesse (C_{max}) et la quantité du médicament absorbée (AUC) respectivement d'environ 25 % et 9 %, la réduction du LDL-C est équivalente, que l'atorvastatine soit administrée en présence ou non d'aliments. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont plus basses (d'environ 30 % pour la C_{max} et l'ASC) après administration du médicament le soir par rapport à une administration du médicament le matin. Cependant, la réduction du LDL-C est la même indépendamment de l'heure d'administration du médicament dans la journée. **Distribution :** Le volume de distribution moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ≥ 95 %. **Métabolisme :** L'atorvastatine est largement métabolisée en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits de bêta-oxydation. L'inhibition *in vitro* de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité inhibitrice circulante de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs. **Élimination :** L'atorvastatine et ses métabolites sont principalement éliminés dans la bile après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, il ne semble pas que le médicament subisse un cycle entéro-hépatique significatif. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme, mais la demi-durée d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est de 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs. Moins de 2% d'une dose d'atorvastatine se retrouve dans l'urine après administration orale. **Données concernant l'amlodipine et l'atorvastatine dans des populations spéciales :**

Sujet âgé : Le délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez le sujet âgé et le sujet plus jeune. Chez le sujet âgé, la clairance de l'amlodipine tend à diminuer, ce qui entraîne des

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

augmentations de l'ASC. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination correspondent à ce qui est attendu pour le groupe d'âge des patients étudiés. Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine sont plus élevées (d'environ 40 % pour la C_{max} et 30 % pour l'ASC) chez le sujet âgé sain (≥ 65 ans) que chez le sujet jeune adulte. Les données cliniques indiquent un niveau plus important de diminution du LDL-C dans la population âgée en comparaison avec les adultes plus jeunes quelle que soit la dose d'atorvastatine (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Enfant** : Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant. **Sexe** : Les concentrations d'atorvastatine sont différentes chez la femme (C_{max} environ 20 % plus élevée et ASC environ 10 % plus basse) et chez l'homme. Ces différences n'ont aucune significativité clinique, notamment en ce qui concerne les effets sur les paramètres lipidiques. **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas significativement modifiée par l'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable. Les patients insuffisants rénaux peuvent donc recevoir la dose initiale habituelle d'amlodipine. Au cours des études avec l'atorvastatine, la présence d'une altération rénale n'a pas eu d'influence sur les concentrations plasmatiques d'atorvastatine, ni sur la réduction du LDL-C. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, aucun ajustement de dose de l'atorvastatine n'est nécessaire. **Insuffisance hépatique** : Les insuffisants hépatiques ont une clairance réduite de l'amlodipine, entraînant une augmentation de l'ASC d'environ 40-60 %. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave, la réponse thérapeutique à l'atorvastatine n'est pas modifiée, mais l'exposition au médicament est fortement accrue. Chez les patients présentant une atteinte hépatique chronique liée à l'alcool (Childs-Pugh B), les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont nettement augmentées (environ 16 fois pour la C_{max} et 11 fois pour l'ASC). • **Données de sécurité précliniques** : Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec l'association fixe d'amlodipine et d'atorvastatine. Les données précliniques concernant l'amlodipine provenant d'études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité ou carcinogénicité, n'ont pas révélé de risque spécifique pour l'homme. Lors des études de reproduction, un prolongement de la parturition et une augmentation de la mortalité périnatale a été observée chez le rat. Il n'a pas été observé ni d'effet carcinogène, ni d'effet génotoxique (*in vitro* et *in vivo*) de l'atorvastatine chez le rat. Au cours d'une étude de deux ans chez la souris, les incidences d'adénome hépatocellulaire chez le mâle et de carcinome hépatocellulaire chez la femelle ont été augmentées à la dose maximale utilisée, pour laquelle l'exposition systémique était 6 à 11 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose la plus élevée recommandée, sur la base des ASC (0-24). Il a été montré lors d'études chez l'animal que les inhibiteurs de l'HMG-CoA pouvaient modifier le développement des embryons ou des fœtus. Chez le rat, le développement de la progéniture a été retardé et la survie post-natale a été diminuée après exposition des femelles à des doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg/kg/jour (correspondant à une exposition clinique systémique). Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs dans le lait des mères étaient quasiment identiques à celles retrouvées dans leur plasma. A des doses allant jusqu'à 175 à 225 mg/kg/jour respectivement, aucun effet de l'atorvastatine n'a été observé chez le mâle ou la femelle et elle n'était pas tératogène. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients : Noyau** : carbonate de calcium, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, polysorbate 80, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. **Pelliculaqe** : CADUET 5 mg/10 mg : OPADRY II blanc 85F28751 (polyalcool vinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3000, talc). CADUET 10 mg/10 mg : OPADRY II bleu 85F10919 (polyalcool vinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3000, talc, laque aluminique d'indigotine (E312)). **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
CADUET 5 MG/10 MG ET 10 MG/10MG, COMPRIMES PELLICULES

+ 30°C. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC). **PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : CADUET 5 mg/10 mg, comprimés pelliculés, boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC) : AMM n° 34009 369 305 0 6 ; boîte de 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC) : AMM n° 34009 375 754 8 5. CADUET 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés, boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC) : AMM n°34009 369 298 4 5 ; boîte de 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC) : AMM n°34009 375 755 4 6. **PRIX** : 24,50 €(identique pour les 2 dosages, boîte de 30 comprimés) ; 63,45 € (identique pour les 2 dosages, boîte de 90 comprimés). **CTJ** : 0,82 € (boîte de 30 comprimés) ; 0,71 €(boîte de 90 comprimés). **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Remb. Sec. Soc. à 65 %. Collect. **EXPLOITANT** : PFIZER - 23-25, avenue du Docteur Lannelongue - 75014 PARIS. Tel (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée. **Date de révision d'AMM** : 28/12/2009. **Version n° 007-12/09**