



**Pharmacie  
Carlin**  
-Herboriste -

ANSM - Mis à jour le : 07/02/2025

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CADUET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amlodipine ..... 10 mg  
Sous forme de bésilate d'amlodipine  
Atorvastatine..... 10 mg  
Sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée  
Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé bleu, de forme ovale, portant l'inscription « CDT 101 » sur une face et lisse sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. 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 5.1).

CADUET doit être utilisé lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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.

### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Insuffisance hépatique

CADUET est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

### Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de CADUET n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. De ce fait, l'utilisation de CADUET n'est pas recommandée dans cette population.

### Patients âgés

Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

### Co-administration avec d'autres médicaments

En cas d'association avec la ciclosporine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 10 mg (voir rubrique 4.5).

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir ou létermovir en prophylaxie d'une infection au cytomégalovirus de façon concomitante avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

L'utilisation d'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

## **4.3. Contre-indications**

CADUET est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité aux dihydropyridines\*, aux substances actives amlodipine et atorvastatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- atteints d'une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale,
- chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6),
- en association avec l'itraconazole, le kétoconazole, la télithromycine (voir rubrique 4.5),
- présentant une hypotension sévère,
- présentant un choc (y compris choc cardiogénique),

- présentant une obstruction de la voie efférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique sévère),
- présentant une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus du myocarde aigu,
- traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

\* l'amlodipine est un inhibiteur des canaux calciques dérivé de la dihydropyridine.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Insuffisance cardiaque**

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme contrôlée versus placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

##### **Insuffisance hépatique**

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.

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies.

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 élevés de créatine kinase (CK) (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 CK ou d'autres enzymes musculaires n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques traités par statine. Cependant, le dosage des CK 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).

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. L'IMNM est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine, une expression d'anticorps anti-HMG-CoA réductase et une amélioration en réponse à des agents immunosuppresseurs.

#### Avant initiation du traitement

CADUET doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Avant de débuter un traitement par une statine, le taux de CK doit être contrôlé dans les situations suivantes :

- 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 fibraté.
- Antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool.
- Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée, en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.
- Situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire, du fait des interactions (voir rubrique 4.5) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, de même qu'une surveillance clinique régulière sont recommandées.

Si le taux initial de CK est significativement élevé (plus de 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas être débuté.

#### Mesure de la créatine kinase

La créatine kinase (CK) ne doit pas être mesurée après un exercice physique important ni en présence d'une autre cause possible d'augmentation de la CK, car cela rendrait difficile l'interprétation des résultats. En cas d'élévation significative de la CK (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.

#### 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 avec CADUET, un dosage de CK doit être effectué ; si le taux de CK 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 CK ne dépasse pas 5 fois la LSN.
- Si les symptômes disparaissent et que le taux de CK redevient normal, la réintroduction de CADUET peut être envisagée à la dose la plus faible et sous étroite surveillance.
- Le traitement par CADUET doit être interrompu en cas d'augmentation cliniquement significative du taux de CK (> 10 fois la LSN) ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

L'amlodipine n'a pas d'effet sur les paramètres biologiques.

### **Associations avec d'autres médicaments**

Comme avec les autres statines, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque CADUET est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (par ex. ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (par ex. bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, lédipasvir/sofosbuvir), l'érythromycine, la niacine, l'ézétimibe ou la colchicine. Des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) devront être envisagées dans la mesure du possible.

Dans le cas où l'association de ces médicaments avec CADUET est nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué et une surveillance clinique adaptée est recommandée (voir rubrique 4.5).

CADUET ne doit pas être administré simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique, et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyses (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant l'acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de CADUET et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

### **Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Etude SPARCL)**

Dans une analyse a posteriori réalisée dans des sous-groupes de patients ayant fait un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) récent mais ne présentant pas d'insuffisance coronarienne, une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients

traités par 80 mg d'atorvastatine par rapport aux patients sous placebo.

Ce risque élevé est particulièrement observé chez des patients ayant déjà fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion de l'étude.

Chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, la balance bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertaine. De ce fait, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement (voir rubrique 5.1).

### **Pneumopathie interstitielle**

Des cas de pneumopathie interstitielle ont exceptionnellement été rapportés avec certaines statines, particulièrement lors de thérapie de longue durée (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent inclure une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine devra être interrompu.

### **Diabète**

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

### **Myasthénie**

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). CADUET doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

### **Excipients**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5. 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<sub>max</sub> de l'atorvastatine n'a été observé. En revanche, 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**

## **Associations déconseillées**

### **Dantrolène (perfusion)**

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Par extrapolation, l'association de l'amlodipine et de dantrolène devra être évitée (voir rubrique 4.4).

## **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

### **Baclofène**

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

### **Inhibiteurs du CYP3A4**

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine entraînant un risque accru d'hypotension.

La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

### **Inducteurs du CYP3A4**

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante de médicaments, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]).

L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

## **Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments**

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

### **Tacrolimus**

Il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris.

Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant.

### **Inhibiteurs de la cible mécanique de la rapamycine (mTOR)**

Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur du CYP3A. En utilisation concomitante avec l'amlodipine, les inhibiteurs de mTOR peuvent avoir une augmentation de leur activité.

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

### **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 (IEC)) 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.

#### **Sildénafil**

Une dose de 100 mg de sildénafil chez des sujets ayant une hypertension artérielle essentielle n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'amlodipine. Quand l'amlodipine est associée au sildénafil, chaque molécule exerce son activité antihypertensive propre.

#### **Ciclosporine**

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0 % à 40 % en moyenne).

Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.

Au cours d'études d'interaction, la cimétidine, l'atorvastatine, les sels d'aluminium/magnésium et la digoxine, n'ont pas modifié la pharmacocinétique de l'amlodipine.

#### **Effet des médicaments co-administrés sur l'atorvastatine**

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1.

L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2).

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télicythromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex. elbasvir/grazoprévir) et d'inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'atorvastatine doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir Tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels qu'érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Une majoration du risque de myopathie a été observée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines. Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. C'est pourquoi, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP3A4.

### Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tels que l'éfavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration séparée dans le temps de l'atorvastatine de celle de la rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.

### Inhibiteurs des transporteurs

Les inhibiteurs des transporteurs protéiques peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine. La ciclosporine et le létermovir sont tous deux des inhibiteurs des transporteurs impliqués dans l'élimination de l'atorvastatine, tels que OATP1B1/1B3, P-gp et BCRP, entraînant une exposition systémique accrue à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur l'exposition hépatocytaire à l'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir Tableau 1). L'utilisation d'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients

prenant du létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

#### Gemfibrozil / dérivés de l'acide fibrique

Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, tels que les rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, une dose d'atorvastatine plus faible pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi approprié (voir rubrique 4.4).

#### Ézétimibe

L'ézétimibe seul est associé à des événements musculaires, tels que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut ainsi être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et atorvastatine. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.

#### Colestipol

L'association de l'atorvastatine et du colestipol entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs (ratio de la concentration en atorvastatine : 0,74). Les effets hypolipidémiants sont cependant plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.

#### Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse peut être augmenté par la co-administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyses (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par CADUET doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.4).

#### Colchicine

Bien qu'aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été réalisée, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'association de l'atorvastatine et de colchicine. Des précautions doivent être prises lors de la prescription d'atorvastatine avec de la colchicine.

### **Effet de l'atorvastatine sur les médicaments administrés en association**

#### Digoxine

À l'état d'équilibre les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.

#### Contraceptifs oraux

L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol.

## Warfarine

Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique de warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution, d'environ 1,7 secondes, du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine. Bien que seulement de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débiter le traitement par atorvastatine chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

**Tableau 1 : Effet des médicaments administrés en association avec l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine**

| Médicament co-administré et schéma posologique                                                                                                                          | Atorvastatine                                                  |                                  |                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                         | Dose (mg)                                                      | Ratio de la ASC <sup>&amp;</sup> | Recommandations cliniques <sup>#</sup>                                                                                                                             |
| Glécaprévir 400 mg 1x/jour/<br>Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours                                                                                                     | 10 mg 1x/jour pendant 7 jours                                  | 8,3                              | L'association avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).                                               |
| Tipranavir 500 mg 2x/jour/<br>Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)                                                                                         | 40 mg le 1 <sup>er</sup> jour, 10 mg le 20 <sup>ème</sup> jour | 9,4                              | Dans le cas où l'association d'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé. |
| Télapravir 750 mg toutes les 8 heures, 10 jours                                                                                                                         | 20 mg, DU                                                      | 7,9                              |                                                                                                                                                                    |
| Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable                                                                                                                                | 10 mg 1x/jour pendant 28 jours                                 | 8,7                              |                                                                                                                                                                    |
| Lopinavir 400 mg 2x/jour/<br>Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours                                                                                                         | 20 mg 1x/jour pendant 4 jours                                  | 5,9                              | Pas de recommandation spécifique. CADUET contient 10 mg d'atorvastatine.                                                                                           |
| Clarithromycine 500 mg 2x/jour, 9 jours                                                                                                                                 | 80 mg 1x/jour pendant 8 jours                                  | 4,5                              |                                                                                                                                                                    |
| Saquinavir 400 mg 2x/jour/<br>Ritonavir (300 mg 2x/jour à partir des jours 5-7, augmenté à 400 mg 2x/jour le jour 8), jours 4-18, 30 min après la prise d'atorvastatine | 40 mg 1x/jour pendant 4 jours                                  | 3,9                              |                                                                                                                                                                    |

| Médicament co-administré et schéma posologique                      | Atorvastatine                  |                                  |                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Dose (mg)                      | Ratio de la ASC <sup>&amp;</sup> | Recommandations cliniques <sup>#</sup>                                                                                                                     |
| Darunavir 300 mg 2x/jour/<br>Ritonavir 100 mg 2x/jour, 9 jours      | 10 mg 1x/jour pendant 4 jours  | 3,4                              |                                                                                                                                                            |
| Itraconazole 200 mg 1x/jour, 4 jours                                | 40 mg DU                       | 3,3                              |                                                                                                                                                            |
| Fosamprénavir 700 mg 2x/jour/<br>Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours | 10 mg 1x/jour pendant 4 jours  | 2,5                              |                                                                                                                                                            |
| Fosamprénavir 1 400 mg 2x/jour, 14 jours                            | 10 mg 1x/jour pendant 4 jours  | 2,3                              |                                                                                                                                                            |
| Elbasvir 50 mg 1x/jour/<br>Grazoprévir 200 mg 1x/jour, 13 jours     | 10 mg DU                       | 1,95                             |                                                                                                                                                            |
| Létermovir 480 mg 1x/jour, 10 jours                                 | 20 mg DU                       | 3,29                             | La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant du létermovir.                                |
| Nelfinavir 1 250 mg 2x/jour, 14 jours                               | 10 mg 1x/jour pendant 28 jours | 1,74                             | Pas de recommandation spécifique.                                                                                                                          |
| Jus de pamplemousse, 240 mL 1x/jour *                               | 40 mg, DU                      | 1,37                             | La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine.                           |
| Diltiazem 240 mg 1x/jour, 28 jours                                  | 40 mg, DU                      | 1,51                             | Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem. |
| Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours                               | 10 mg, DU                      | 1,33                             | Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.                                                                       |

| Médicament co-administré et schéma posologique                                         | Atorvastatine                    |                                  |                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                        | Dose (mg)                        | Ratio de la ASC <sup>&amp;</sup> | Recommandations cliniques <sup>#</sup>                                                                                                                                                           |
| Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines                                                  | 10 mg 1x/jour pendant 2 semaines | 1,00                             | Pas de recommandation spécifique.                                                                                                                                                                |
| Colestipol 10 g 2x/jour, 24 semaines                                                   | 40 mg 1x/jour pendant 8 semaines | 0,74**                           | Pas de recommandation spécifique.                                                                                                                                                                |
| Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL 4x/jour, 17 jours | 10 mg 1x/jour pendant 15 jours   | 0,66                             | Pas de recommandation spécifique.                                                                                                                                                                |
| Efavirenz 600 mg 1x/jour, 14 jours                                                     | 10 mg pendant 3 jours            | 0,59                             | Pas de recommandation spécifique.                                                                                                                                                                |
| Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées)                               | 40 mg DU                         | 1,12                             | Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.                                                         |
| Rifampicine 600 mg 1x/jour, 5 jours (prises séparées)                                  | 40 mg DU                         | 0,20                             |                                                                                                                                                                                                  |
| Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours                                                    | 40 mg DU                         | 1,35                             | Un suivi clinique des patients est recommandé.                                                                                                                                                   |
| Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours                                                    | 40 mg DU                         | 1,03                             | Un suivi clinique des patients est recommandé.                                                                                                                                                   |
| Bocéprévir 800 mg 3x/jour, 7 jours                                                     | 40 mg DU                         | 2,3                              | Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour durant l'administration concomitante de bocéprévir. |

<sup>&</sup> Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

<sup>#</sup> Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la pertinence clinique.

\* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prise d'un verre de 240 mL de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de la ASC du métabolite actif orthohydroxy. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant cinq jours) ont augmenté de 2,5 fois la ASC de l'atorvastatine et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites).

\*\* Ratio basé sur un seul échantillon prélevé entre 8 et 16h après la prise de la dose.

1x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2x/jour = deux fois par jour ; 4x/jour = quatre fois par jour.

**Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de médicaments administrés en association**

| Posologie de l'atorvastatine   | Médicament co-administré                                                              |                   |                                                                                 |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                | Posologie du médicament (mg)                                                          | Ratio de la ASC & | Recommandations cliniques                                                       |
| 80 mg 1x/jour pendant 10 jours | Digoxine 0,25 mg 1x/jour, 20 jours                                                    | 1,15              | Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon adéquate. |
| 40 mg 1x/jour pendant 22 jours | Contraceptif oral 1x/jour, 2 mois<br>- noréthindrone 1 mg<br>- éthinylestradiol 35 µg | 1,28<br>1,19      | Pas de recommandation spécifique.                                               |
| 80 mg 1x/jour pendant 15 jours | *Phénazone, 600 mg DU                                                                 | 1,03              | Pas de recommandation spécifique.                                               |
| 10 mg, DU                      | Tipranavir 500 mg 2x/jour/ Ritonavir 200 mg 2x/jour, 7 jours                          | 1,08              | Pas de recommandation spécifique.                                               |
| 10 mg, 1x/jour pendant 4 jours | Fosamprénavir 1 400 mg 2x/jour, 14 jours                                              | 0,73              | Pas de recommandation spécifique.                                               |
| 10 mg, 1x/jour pendant 4 jours | Fosamprénavir 700 mg 2x/jour/<br>Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours                   | 0,99              | Pas de recommandation spécifique.                                               |

& Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

\* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a exercé que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

1x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2x/jour = deux fois par jour.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

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

##### **Femmes en âge d'avoir des enfants**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives fiables pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

##### **Grossesse**

La sécurité d'emploi de l'atorvastatine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé chez des femmes enceintes traitées par atorvastatine. Suite à

une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des anomalies congénitales ont rarement été rapportées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire le taux fœtal du mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique, et l'interruption d'un médicament hypolipidémiant pendant une grossesse devrait généralement avoir peu d'effet sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, CADUET ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par CADUET doit être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été déterminé que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement.

## **Allaitement**

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. L'excrétion de l'atorvastatine ou de ses métabolites dans le lait maternel est inconnue. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites sont similaires à celles retrouvées dans le lait (voir rubrique 5.3). En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par CADUET ne doivent pas allaiter leur nourrisson (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

## **Fertilité**

Aucun effet de l'atorvastatine sur la fertilité n'a été mis en évidence lors d'études conduites chez l'animal mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de CADUET sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

L'atorvastatine contenue dans CADUET n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant sur la base des propriétés pharmacodynamiques du composant amlodipine de CADUET, la survenue possible de vertiges, de maux de têtes, de fatigue ou de nausées doit être prise en compte lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

### **4.8. 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 tableau des 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 ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rares ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).**

| MedDRA<br>Classes de système-<br>organe | Effets indésirables                                 | Fréquence     |                        |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|------------------------|
|                                         |                                                     | Amlodipine    | Atorvastatine          |
| Infections et infestations              | Nasopharyngite                                      | -             | Fréquents              |
|                                         | Affections hématologiques et du système lymphatique | Très rares    | -                      |
|                                         | Thrombocytopénie                                    | Très rares    | Rares                  |
| Affections du système immunitaire       | Hypersensibilité                                    | Très rares    | Fréquents              |
|                                         | Anaphylaxie                                         | -             | Très rares             |
|                                         | Troubles du métabolisme et de la nutrition          | -             | Peu fréquents          |
| Affections psychiatriques               | Hypoglycémie                                        | -             | Fréquents              |
|                                         | Hyperglycémie*                                      | Très rares    | Fréquents              |
|                                         | Prise de poids                                      | Peu fréquents | Peu fréquents          |
|                                         | Perte de poids                                      | Peu fréquents | -                      |
|                                         | Anorexie                                            | -             | Peu fréquents          |
|                                         | Insomnie                                            | Peu fréquents | Peu fréquents          |
|                                         | Troubles de l'humeur (dont anxiété)                 | Peu fréquents | -                      |
|                                         | Cauchemars                                          | -             | Peu fréquents          |
|                                         | Dépression                                          | Peu fréquents | Fréquence indéterminée |
|                                         | Confusion                                           | Rares         | -                      |
| Affections du système nerveux           | Somnolence                                          | Fréquents     | -                      |
|                                         | Vertiges                                            | Fréquents     | Peu fréquents          |
|                                         | Céphalées (surtout en début du traitement)          | Fréquents     | Fréquents              |
|                                         | Tremblements                                        | Peu fréquents | -                      |
|                                         | Hypoesthésies, paresthésies                         | Peu fréquents | Peu fréquents          |
|                                         | Syncope                                             | Peu fréquents | -                      |
|                                         | Hypertonie                                          | Très rares    | -                      |

| MedDRA<br>Classes de système-<br>organe                | Effets indésirables                                                                | Fréquence              |                        |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
|                                                        |                                                                                    | Amlodipine             | Atorvastatine          |
| Neuropathie périphérique                               | Très rares                                                                         | Rares                  |                        |
| Amnésie                                                | -                                                                                  | Peu fréquents          |                        |
| Dysgueusie                                             | Peu fréquents                                                                      | Peu fréquents          |                        |
| Syndrome extrapyramidal                                | Fréquence indéterminée                                                             | -                      |                        |
| Myasthénie                                             | -                                                                                  | Fréquence indéterminée |                        |
| Affections oculaires                                   | Vision floue                                                                       | -                      | Peu fréquents          |
|                                                        | Troubles visuels (dont diplopie)                                                   | Fréquents              | Rares                  |
|                                                        | Myasthénie oculaire                                                                | -                      | Fréquence indéterminée |
| Affection de l'oreille et du labyrinthe                | Acouphène                                                                          | Peu fréquents          | Peu fréquents          |
|                                                        | Perte de l'audition                                                                | -                      | Très rares             |
| Affections cardiaques                                  | Palpitations                                                                       | Fréquents              | -                      |
|                                                        | Arythmie (dont bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) | Peu fréquents          | -                      |
|                                                        | Angine de poitrine                                                                 | Rares                  | -                      |
|                                                        | Infarctus du myocarde                                                              | Très rares             | -                      |
|                                                        |                                                                                    |                        |                        |
| Affections vasculaires                                 | Bouffées vasomotrices                                                              | Fréquents              | -                      |
|                                                        | Hypotension                                                                        | Peu fréquents          | -                      |
|                                                        | Vascularite                                                                        | Très rares             | -                      |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Douleur pharyngolaryngée                                                           | -                      | Fréquents              |
|                                                        | Epistaxis                                                                          | -                      | Fréquents              |
|                                                        | Dyspnée                                                                            | Fréquents              | -                      |
|                                                        | Rhinite                                                                            | Peu fréquents          | -                      |
|                                                        | Toux                                                                               | Peu fréquents          | -                      |
|                                                        |                                                                                    |                        |                        |
|                                                        | Pneumopathie interstitielle, en particulier lors de traitements à long terme       | -                      | Fréquence indéterminée |
| Affections gastro-intestinales                         | Hyperplasie gingivale                                                              | Très rares             | -                      |
|                                                        | Nausées                                                                            | Fréquents              | Fréquents              |

| MedDRA<br>Classes de système-<br>organe                                       | Effets indésirables                            | Fréquence        |               |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|---------------|
|                                                                               |                                                | Amlodipine       | Atorvastatine |
| Douleurs abdominales<br>hautes et basses                                      | Fréquents                                      | Peu<br>fréquents |               |
| Vomissements                                                                  | Peu fréquents                                  | Peu<br>fréquents |               |
| Dyspepsie                                                                     | Fréquents                                      | Fréquents        |               |
| Modifications du transit<br>intestinal (dont<br>diarrhées et<br>constipation) | Fréquents                                      | -                |               |
| Sécheresse buccale                                                            | Peu fréquents                                  | -                |               |
| Dysgueusie                                                                    | Peu fréquents                                  | -                |               |
| Diarrhées, constipation,<br>flatulence                                        | -                                              | Fréquents        |               |
| Gastrite                                                                      | Très rares                                     | -                |               |
| Pancréatite                                                                   | Très rares                                     | Peu<br>fréquents |               |
| Eructation                                                                    | -                                              | Peu<br>fréquents |               |
| Affections<br>hépatobiliaires                                                 | Hépatite                                       | Très rares       | Peu fréquents |
|                                                                               | Cholestase                                     | -                | Rares         |
|                                                                               | Insuffisance hépatique                         | -                | Très rares    |
|                                                                               | Ictère                                         | Très rares       | -             |
| Affections de la peau et<br>du tissu sous-cutané                              | Dermatose bulleuse dont<br>érythème polymorphe | Très rares       | Rares         |
|                                                                               | ?dème de Quincke                               | Très rares       | -             |
|                                                                               | Erythème polymorphe                            | Très rares       | -             |
|                                                                               | Alopécie                                       | Peu<br>fréquents | Peu fréquents |
|                                                                               | Purpura                                        | Peu<br>fréquents | -             |
|                                                                               | Décoloration de la peau                        | Peu<br>fréquents | -             |
|                                                                               | Prurit                                         | Peu<br>fréquents | Peu fréquents |
|                                                                               | Eruption                                       | Peu<br>fréquents | Peu fréquents |
|                                                                               | Hyperhidrose                                   | Peu<br>fréquents | -             |
|                                                                               | Exanthème                                      | Peu<br>fréquents | -             |

| MedDRA<br>Classes de système-<br>organe                 | Effets indésirables                                          | Fréquence     |                                               |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|
|                                                         |                                                              | Amlodipine    | Atorvastatine                                 |
| Urticaire                                               | Peu fréquents                                                | Peu fréquents |                                               |
| ?dème angioneurotique                                   | Très rares                                                   | Rares         |                                               |
| Dermatite exfoliative                                   | Très rares                                                   | -             |                                               |
| Photosensibilité                                        | Très rares                                                   | -             |                                               |
| Syndrome de Stevens-Johnson                             | Très rares                                                   | Rares         |                                               |
| Nécrolyse épidermique toxique                           | Fréquence indéterminée                                       | Rares         |                                               |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Gonflement des articulations (dont gonflement des chevilles) | Fréquents     | Fréquents                                     |
|                                                         | Crampes musculaires, spasmes musculaires                     | Fréquents     | Fréquents                                     |
|                                                         | Arthralgie, myalgie (voir rubrique 4.4)                      | Peu fréquents | Fréquents                                     |
|                                                         | Douleur dorsale                                              | Peu fréquents | Fréquents                                     |
|                                                         | Douleur cervicale                                            | -             | Peu fréquents                                 |
|                                                         | Douleur des extrémités                                       | -             | Fréquents                                     |
|                                                         | Fatigue musculaire                                           | -             | Peu fréquents                                 |
|                                                         | Myosites (voir rubrique 4.4)                                 | -             | Rares                                         |
|                                                         | Rhabdomyolyse, myopathie (voir rubrique 4.4)                 | -             | Rares                                         |
|                                                         | Rupture musculaire                                           | -             | Rares                                         |
|                                                         | Tendinopathies, dans de rares cas rupture de tendon          | -             | Rares                                         |
|                                                         | Syndrome lupoïde                                             | -             | Très rares                                    |
|                                                         | Myopathie nécrosante à médiation auto-immune                 | -             | Fréquence indéterminée (voir la rubrique 4.4) |
|                                                         |                                                              |               |                                               |
|                                                         |                                                              |               |                                               |
| Affections du rein et des voies urinaires               | Trouble de la miction, nycturie, pollakiurie                 | Peu fréquents | -                                             |
| Affections des organes de reproduction et du sein       | Impuissance                                                  | Peu fréquents | Peu fréquents                                 |
|                                                         | Gynécomastie                                                 | Peu fréquents | Très rares                                    |

| MedDRA<br>Classes de système-<br>organe                 | Effets indésirables                                                                                                                         | Fréquence      |               |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|
|                                                         |                                                                                                                                             | Amlodipine     | Atorvastatine |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | ?dème                                                                                                                                       | Très fréquents | Peu fréquents |
|                                                         | ?dème périphérique                                                                                                                          | -              | Peu fréquents |
|                                                         | Fatigue                                                                                                                                     | Fréquents      | Peu fréquents |
|                                                         | Asthénie                                                                                                                                    | Fréquents      | Peu fréquents |
|                                                         | Douleur thoracique                                                                                                                          | Peu fréquents  | Peu fréquents |
|                                                         | Douleur                                                                                                                                     | Peu fréquents  | -             |
|                                                         | Malaise                                                                                                                                     | Peu fréquents  | Peu fréquents |
|                                                         | Fièvre                                                                                                                                      | -              | Peu fréquents |
| Investigations                                          | Augmentation des enzymes hépatiques : alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase (principalement en relation avec une cholestase) | Très rares     | Fréquents     |
|                                                         | Augmentation des CK sanguines (voir rubrique 4.4)                                                                                           | -              | Fréquents     |
|                                                         | Leucocyturie                                                                                                                                | -              | Peu fréquents |

\* Diabète : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

#### **4.9. Surdosage**

Aucune information n'est disponible concernant un surdosage de CADUET chez l'homme.

#### **Amlodipine**

Pour l'amlodipine, l'expérience en matière de surdosage intentionnel chez l'homme est limitée. Un surdosage massif pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et

éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée. 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. Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

## **Atorvastatine**

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 CK 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.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, autres associations (atorvastatine et amlodipine), 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 observée 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 19 257 patients (bras antihypertenseur ? ASCOT-BPLA) ainsi que l'effet de l'ajout de 10 mg d'atorvastatine par rapport au placebo chez 10 305 patients (bras hypolipidémiant ? 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 10 305 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 ( $\geq 55$  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<sup>ème</sup> intention était la doxazosine à libération prolongée (4-8 mg) dans les deux bras. 5 168 patients ont été inclus dans le bras atorvastatine (2 584 patients sous amlodipine et 2 584 sous aténolol) et 5 137 dans le bras placebo (2 554 patients sous amlodipine et 2 583 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 % (Intervalle de confiance ou 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 atorvastatine (respectivement -26,5/-15,6 mm Hg versus -24,7/-13,6 mm Hg). Les valeurs du  $p$  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.

33 357 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 cardiovasculaire 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 IC 95 % [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 IC 95 % [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, IC 95 % [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 diminuerait 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.

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récurrence des AVC a été évalué chez 4 731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours de 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients étaient des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL cholestérol de 133 mg/dl (3,4 mmol/L). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/L) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/L) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.

En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine ont diminué de 15 % le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (IC 95 % : 0,72-1,00 ;  $p=0,05$ ) ou de 0,84 (IC 95 % : 0,71-0,99 ;  $p=0,03$ ) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1 % (216/2 365) chez les patients traités par atorvastatine versus 8,9 % (211/2 366) chez les patients traités par placebo.

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuaient la fréquence des accidents ischémiques de 9,2 % (218/2 365) versus 11,6 % (274/2 366) sous placebo ( $p=0,01$ ), et augmentait la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2 365) versus 1,4 % (33/2 366) sous placebo ( $p=0,02$ ).

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (IC 95 % : 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 % : 0,27-9,82).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine versus 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 % : 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine versus 102/701 sous placebo) ; soit un risque relatif de 0,76 (IC 95 % : 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6 % (7/45) sous atorvastatine versus 10,4 % (5/48) dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ; ce taux était de 10,9 % (77/708) sous atorvastatine versus 9,1 % (64/701) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Données concernant CADUET**

Après administration 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 de comprimés 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-cholestérol (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.

#### **Biotransformation**

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 (ASC) 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  $\geq 95$  %.

#### **Biotransformation**

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.

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type glycoprotéine P (P-gp) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

### **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 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 ( $\geq 65$  ans) que chez le sujet jeune adulte. Les données cliniques indiquent un niveau plus important de diminution du LDL-cholestérol dans la population âgée en comparaison avec les adultes plus jeunes, quelle que soit la dose d'atorvastatine (voir rubrique 4.4).

#### **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).

### Polymorphisme SLCO1B1

La recapture hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLCO1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (ASC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique de la recapture hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec l'association fixe d'amlodipine et d'atorvastatine. Les données non cliniques concernant l'amlodipine issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors des études de reproduction, un prolongement de la parturition et une augmentation de la mortalité péri-natale ont été observés 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 et 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.

### **Reprotoxicité**

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

### **Altération de la fertilité**

Il n'a été observé aucun effet sur la fertilité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10

mg/kg/jour (huit fois\* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>). Dans une autre étude menée chez le rat dans lequel les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme sur une base en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

### **Pouvoirs cancérigène et mutagène**

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois\* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat. Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau du gène ou du chromosome.

\*Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

CADUET contient les excipients suivants :

Noyau : carbonate de calcium, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, polysorbate 80, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY II bleu 85F10919 (contient du : polyalcool vinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3000, talc et laque aluminique d'indigotine (E132)).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 200 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC).

30 ou 90 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) contenant un déshydratant avec fermeture de sécurité enfant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**VIATRIS UP**

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 369 293 2 6 : 7 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 369 294 9 4 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 369 295 5 5 : 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 369 296 1 6 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 369 297 8 4 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 369 298 4 5 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 566 837 5 8 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 566 838 1 9 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 566 839 8 7 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 375 755 4 6 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 566 840 6 9 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 566 841 2 0 : 200 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 34009 369 299 0 6 : 30 comprimés pelliculés en flacon (PE)
- 34009 566 842 9 8 : 90 comprimés pelliculés en flacon (PE)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[À compléter ultérieurement par le titulaire].

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.