

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 3,395 mg de périndopril (correspondant à 5 mg de périndopril arginine), 1,25 mg d'indapamide et 13,870 mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10 mg d'amlodipine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 10,7 mm de long et 5,66 mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

TRIPLIXAM est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### **Posologie**

Un comprimé pelliculé de TRIPLIXAM par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas.

L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour l'initiation d'un traitement.

Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être faite avec les composants pris séparément.

###### **Populations particulières**

###### Insuffisant rénal (voir rubriques 4.3 et 4.4)

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 mL/min), TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/5 mg et TRIPLIXAM 10 mg/2,5mg/10 mg sont contre-indiqués. Il est recommandé de commencer le traitement à la dose adéquate de l'association libre.

Le suivi médical habituel devra inclure un contrôle fréquent de la créatinine et du potassium.

L'utilisation concomitante du périndopril avec l'aliskiren est contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3).

###### Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)

En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement avec TRIPLIXAM est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, TRIPLIXAM doit être administré avec précaution, car il n'existe pas encore de recommandations posologiques pour l'amlodipine.

###### Sujet âgé (voir rubrique 4.4)

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Le sujet âgé doit être traité avec TRIPLIXAM selon sa fonction rénale (voir rubrique 4.3).

###### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TRIPLIXAM chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

## **Mode d'administration**

Voie orale.

### **4.3. Contre-indications**

- Patients dialysés.
- Patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée non traitée.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 - 60 mL/min) pour les dosages de TRIPLIXAM contenant 10 mg de périndopril et 2.5mg d'indapamide (c'est-à-dire : TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/5 mg et 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- Hypersensibilité aux principes actifs, aux autres sulfamides, aux dérivés de la dihydropyridine, à tout autre IEC ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.
- Hypotension sévère.
- Etat de choc, incluant le choc cardiogénique.
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par ex. : sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.
- Association à l'aliskiren chez le patient diabétique ou insuffisant rénal (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

Toutes les mises en garde relatives à chacun des composants, citées ci-après, doivent également s'appliquer à l'association fixe TRIPLIXAM.

#### **Mises en garde spéciales**

##### Lithium

L'utilisation concomitante de l'association périndopril/indapamide avec du lithium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

##### Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il a été rapporté chez des individus à risque, des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie, et de modification de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë), en particulier lors d'associations avec des médicaments affectant le SRAA. Le double blocage du SRAA associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou avec l'aliskiren, n'est donc pas recommandé.

L'association à l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (débit de filtration glomérulaire < 60mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

##### Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

L'association de périndopril avec un diurétique épargneur de potassium, un supplément potassique ou un substitut contenant des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

##### Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est rare qu'une neutropénie survienne chez les patients ayant une fonction rénale normale et aucun autre facteur de risque.

Le périndopril doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant une maladie du collagène avec atteinte vasculaire, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale.

Certains de ces patients ont présenté des infections graves, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive.

Si péridopril est utilisé chez de tels patients, une surveillance régulière de la formule sanguine (comptage des globules blancs) est conseillée et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (par exemple : mal de gorge, fièvre) (voir rubrique 4.8).

#### Hypersensibilité/ angio-œdème

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont péridopril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, péridopril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être gardé sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une prise en charge appropriée doit être immédiatement effectuée, par une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures assurant la libération des voies aériennes. La fréquence d'angio-œdèmes rapportés est plus élevée chez les patients noirs que chez les patients non noirs.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.3.).

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; certains n'étaient pas précédés d'un angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

#### Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant la vie du patient ont été rapportées lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeille, guêpes) ont été signalés. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et évités chez ceux qui vont recevoir une immunothérapie par venin (sérum anti-venin). Néanmoins, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures avant la désensibilisation chez les patients nécessitant à la fois un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et une désensibilisation.

#### Réactions anaphylactoïdes pendant une aphaérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Rarement, des patients prenant des IEC ont présenté des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une aphaérèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées chez les patients en suspendant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphaérèse.

#### Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (par exemple, AN 69®) et traités avec un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients.

#### Grossesse

Les IEC ne doivent pas être instaurés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### Encéphalopathie hépatique

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

#### Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient durant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement.

Si une nouvelle administration du diurétique s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

## **Précautions d'emploi**

### Fonction rénale

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), le traitement est contre-indiqué.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 mL/min), le traitement est contre-indiqué avec les dosages de TRIPLIXAM contenant 10 mg de péridopril et 2.5 mg d'indapamide (c'est à dire: TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/5 mg et 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin rénal témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être arrêté et éventuellement recommencé, soit à faible dose soit avec un seul des composants.  
Chez ces patients, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle fréquent du potassium et de la créatinine après 2 semaines de traitement puis tous les deux mois pendant la période de stabilité thérapeutique. Une insuffisance rénale a pu être rapportée essentiellement chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une insuffisance rénale sous-jacente avec sténose de l'artère rénale. Ce médicament n'est habituellement pas recommandé en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou de rein fonctionnel unique.
- Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc...) : une stimulation marquée du système rénine-angiotensine-aldostérone a été observée avec le péridopril en particulier survenant lors de les déplétions hydrosodées marquées (régime pauvre en sel strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients dont la pression artérielle était initialement basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose avec œdèmes et ascite.  
Le blocage de ce système par un IEC peut donc causer, en particulier lors de la première administration et pendant les deux premières semaines du traitement, une chute brutale de la pression artérielle et/ou une élévation de la créatininémie, traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Cela peut parfois survenir de façon aiguë à tout moment du traitement, bien que cela soit rare. Dans de tels cas, le traitement doit être initié à un dosage plus faible et augmenté progressivement. Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une pathologie vasculaire cérébrale, une chute importante de la pression sanguine pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
- Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/L, soit 220 µmol/L pour un adulte). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient.  
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique au début du traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Cela peut entraîner une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.
- L'amlodipine peut être utilisée à des doses normales chez les insuffisants rénaux. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas liées au degré d'insuffisance rénale.
- L'effet de TRIPLIXAM n'a pas été évalué en cas de dysfonction rénale. En cas d'insuffisance rénale, les doses de TRIPLIXAM doivent correspondre à celles de chaque composant pris séparément.

### Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique

- Il existe un risque de brusque hypotension en présence d'une déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale). Ainsi, les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhées ou de vomissements, seront systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.  
Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.  
Une hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après avoir rétabli une volémie et une pression artérielle satisfaisantes, le traitement peut être repris à dose réduite ou avec un seul des composants.

- Tout traitement diurétique peut provoquer une diminution de la natrémie, ce qui peut avoir des conséquences graves. La diminution de la natrémie peut être initialement asymptomatique et il est donc essentiel de procéder à des examens réguliers. Les examens doivent être plus fréquents chez les sujets âgés et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

### Kaliémie

- L'association d'indapamide avec le périndopril et l'amlodipine ne permet pas d'éviter la survenue d'une hypokaliémie, en particulier chez les patients diabétiques ou les insuffisants rénaux. Comme pour toute association d'un diurétique à un agent antihypertenseur, une surveillance régulière de la kaliémie doit être réalisée.
- Une augmentation de la kaliémie a été observée chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril. Les facteurs de risque d'une hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, des événements intercurrents tels qu'une déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex. : spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ; ou la prise d'autres médicaments augmentant la kaliémie (par ex. : héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).
- La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/L) doit être prévenu dans certaines populations à haut risque tels que les sujets âgés et/ou dénutris qu'ils soient polymédiqués ou non, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques. Chez ces patients, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme. Les sujets présentant un intervalle QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogène. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, et en particulier de torsades de pointes, potentiellement fatales. Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle de la kaliémie doit être effectué au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine qui suit l'instauration du traitement. La constatation d'une kaliémie basse nécessite sa correction.

### Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne (voir rubrique 4.8).

### Hypertension rénovasculaire

Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les IEC peuvent être utiles chez les patients présentant une hypertension rénovasculaire en attente d'une intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible.

Si TRIPLIXAM est prescrit à des patients ayant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée, le traitement doit être instauré à l'hôpital, à dose faible et avec une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

### Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par sa persistance et sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un IEC s'avérerait indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

### Athérosclérose

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients mais une attention particulière doit être portée chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale en débutant le traitement à faible posologie.

### Crise hypertensive

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine dans le traitement des crises hypertensives n'ont pas été établies.

### Insuffisance cardiaque

Les patients ayant une insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme contrôlée versus placebo menée chez des patients en 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.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe IV), le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite. Un traitement par bêtabloquants chez les patients hypertendus présentant une insuffisance coronarienne ne doit pas être arrêté : l'IEC doit être ajouté au bêtabloquant.

### Sténose de la valve mitrale ou aortique/cardiomyopathie hypertrophique

Les IEC doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche.

### Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à une augmentation de la kaliémie), le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite.

Chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée, en particulier pendant le premier mois de traitement par un IEC.

Il est important chez les diabétiques de contrôler la glycémie notamment en présence d'une kaliémie basse.

### Particularités ethniques

Chez les patients noirs, comme pour les autres IEC, le périndopril est apparemment moins efficace sur la baisse de la pression artérielle comparativement aux patients non-noirs, probablement en raison de la fréquence plus élevée des états de rénine basse dans la population hypertendue noire.

### Intervention chirurgicale/Anesthésie

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les IEC peuvent entraîner une hypotension. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée la veille de l'intervention pour les IEC à durée d'action longue, comme le périndopril.

### Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter l'IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (voir rubrique 4.8).

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) sont plus élevées chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique; les doses recommandées n'ont pas été établies. L'amlodipine doit donc être débutée à la dose la plus faible et être administrée avec précaution tant au début du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Une adaptation lente des doses et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Les effets de TRIPLIXAM n'ont pas été évalués en cas de dysfonctionnement hépatique. Compte tenu des effets de chacun des composants de cette association, TRIPLIXAM est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée devront être traités avec précaution.

### Acide urique

Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux crises de goutte peut être augmentée.

### Sujet âgé

La fonction rénale et la kaliémie doivent être évaluées avant le début du traitement. La posologie initiale doit être ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, particulièrement en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute survenue brutale d'hypotension.

Chez le sujet âgé, l'augmentation de la posologie d'amlodipine doit être faite avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

## 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Médicaments entraînant une hyperkaliémie

Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter le risque de survenue d'une hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA-II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

### Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

#### + Aliskiren

Chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux, le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente.

### Associations déconseillées

Composant	Produit pour lequel une interaction est connue	Autres interactions médicamenteuses
périndopril / indapamide	lithium	Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de périndopril associé à l'indapamide avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif des taux de lithémie devra être réalisé (voir rubrique 4.4).
	aliskiren	Le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).
périndopril	Traitement associant un IEC avec un ARA II.	Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aigüe) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.
	estramustine	Risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angio-œdème).
	Diurétiques épargneurs de potassium (triamtérène, amiloride), potassium (sels de)	Hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du périndopril et de ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Dans le cas où une administration concomitante est néanmoins indiquée, elle devra être effectuée avec précaution et la kaliémie devra être fréquemment surveillée. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir la rubrique « Associations faisant l'objet de précautions d'emploi ».

amlodipine	Dantrolène (perfusion)	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux associés à une hyperkaliémie ont été observés 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 développer une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
	Pamplémousse ou jus de pamplémousse	La biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une majoration des effets hypotenseurs.

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

Composant	Interaction connue avec le produit cité	Autres interactions médicamenteuses
	baclofène	Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
périndopril / indapamide	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (dont acide acétylsalicylique à fortes doses)	Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru de détérioration de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec précaution, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, à l'instauration du traitement concomitant, puis périodiquement.
périndopril	Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux)	Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.
	Diurétiques non-épargneurs de potassium	<p>Les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujet à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.</p> <p>Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible augmentée progressivement.</p> <p>Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.</p> <p>Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.</p>

Composant	Interaction connue avec le produit cité	Autres interactions médicamenteuses
	Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone)	<p>Avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12.5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :</p> <p>Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection &lt;40%, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.</p> <p>Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.</p>
indapamide	Médicaments induisant des torsades de pointes	<p>En raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointes comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;</li> <li>• les antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, bretylium, sotalol) ;</li> <li>• certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpiride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ;</li> <li>• autres substances (bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine i.v., halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV., méthadone, astémizole, terfénadine).</li> </ul> <p>Prévention de l'hypokaliémie et si besoin, correction : surveillance de l'intervalle QT</p>
	amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie systémique), tétracosactide, laxatifs stimulants	Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de traitement par digitaliques. Utiliser des laxatifs non stimulants.
	Digitaliques	L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et de l'ECG et, si nécessaire, reconsidérer le traitement.
	Inducteurs du CYP3A4	Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, le millepertuis <i>-hypericum perforatum-</i> ) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution en association avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.
amlodipine	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. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement posologique pourront être nécessaires.

## Associations à prendre en compte

Composant	Interaction connue avec le produit cité	Autres interactions médicamenteuses
périndopril / indapamide / amlodipine	Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques	Effet antihypertenseur augmenté et risque majoré d'hypotension orthostatique (effet additif)
	Autres agents antihypertenseurs	La prise d'autres médicaments antihypertenseurs peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle
	Corticostéroïdes, tétracosactide	Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticostéroïdes).
	Agents antihypertenseurs et vasodilatateurs	L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres nitrates, ou de tout autre vasodilatateur, peut réduire la pression artérielle.
périndopril	allopurinol, agents cytotostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes (voie systémique) ou procainamide	Une administration concomitante avec des IEC peut entraîner un risque accru de leucopénie
	Anesthésiques	Les IEC peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques.
	Diurétiques (thiazidiques ou de l'anse)	Un traitement diurétique antérieur à forte dose peut provoquer une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par du périndopril.
	Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)	Augmentation du risque d'angio-œdème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients co-traités avec un IEC.
	Sympathomimétiques	Les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.
	Or	Des réactions nitroïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un traitement concomitant par IEC (dont le périndopril).
	metformine	Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/L (135 µmol/L) chez l'homme et 12 mg/L (110 µmol/L) chez la femme.
indapamide	Produits de contraste iodés	En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
	calcium (sels de)	Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium
	ciclosporine	Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
amlodipine	atorvastatine, digoxine, warfarine ou ciclosporine	Dans les études cliniques d'interactions, les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, de la digoxine, de la warfarine ou de la ciclosporine n'ont pas été modifiées par l'amlodipine.

Composant	Interaction connue avec le produit cité	Autres interactions médicamenteuses
	simvastatine	L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par amlodipine.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Compte tenu des effets respectifs de chacune des trois substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de TRIPLIXAM n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. TRIPLIXAM est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse.

TRIPLIXAM est contre-indiqué pendant l'allaitement, c'est la raison pour laquelle il sera nécessaire d'interrompre l'allaitement, ou d'interrompre le traitement par TRIPLIXAM en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

##### Grossesse

*Lié au périndopril :*

**L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).**

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une légère augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse.

En cas de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à un IEC à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

*Lié à l'indapamide :*

Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques pendant le troisième trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel et le débit sanguin utéro-placentaire, pouvant entraîner une ischémie fœto-placentaire et un retard de croissance. De plus, quelques rares cas d'hypoglycémie et de thrombocytopenie néonatales ont été rapportés suite à une exposition proche du terme.

*Lié à l'amlodipine :*

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.

Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3).

##### Allaitement

TRIPLIXAM est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

*Lié au périndopril :*

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du périndopril au cours de l'allaitement, le périndopril est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

#### Lié à l'indapamide :

L'indapamide est excrété dans le lait maternel. L'indapamide est étroitement lié aux diurétiques thiazidiques qui sont impliqués dans la réduction ou même la suppression de lait au cours de l'allaitement. Une hypokaliémie peut survenir en cas d'hypersensibilité aux produits dérivés du sulfonamide.

#### Lié à l'amlodipine :

Il n'a pas été établi si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel

### **Fécondité**

#### Lié au périndopril et à l'indapamide :

Les études toxicologiques sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez des rats femelles et mâles. Aucun effet sur la fécondité humaine n'est attendu.

#### Lié à l'amlodipine :

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête du spermatozoïde 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 sur les effets de TRIPLIXAM sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

Le périndopril et l'indapamide ne modifient pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue, une lassitude ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

## **4.8. Effets indésirables**

Tableau résumant les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le périndopril, l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont les suivants : étourdissements, céphalées, paresthésie, vertiges, somnolence, troubles visuels, acouphènes, palpitations, flush, hypotension (et effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dysgueusie, nausées, dyspepsie, vomissements), prurit, rash, rash maculopapuleux, crampes musculaires, œdème des chevilles, asthénie, œdème et fatigue.

Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec le périndopril, l'indapamide ou l'amlodipine et classés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Indapamide	Amlodipine
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent*	-	-
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare	-
	Anémie aplasique	-	Très rare	-
	Pancytopenie	Très rare	-	-

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Indapamide	Amlodipine
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	Très rare	-	-
	Leucopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare	Très rare
	Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	-
	Anémie hémolytique	Très rare	Très rare	-
	Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare	Très rare
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réactions allergiques	-	-	Très rare
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Peu fréquent*	-	-
	Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4)	Peu fréquent*	-	-
	Hyponatrémie (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent*	Indéterminée-	-
	Hyperglycémie	-	-	Très rare
	Hypercalcémie	-	Très rare	-
	Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Indéterminée	-
<b>Affections psychiatriques</b>	Insomnie	-	-	Peu fréquent
	Changement d'humeur (dont anxiété)	-	-	Peu fréquent
	Troubles de l'humeur	Peu fréquent	-	-
	Dépression	-	-	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent	-	-
	Confusion	Très rare	-	Rare
<b>Affections du système nerveux</b>	Etourdissements	Fréquent	-	Fréquent
	Céphalées	Fréquent	Rare	Fréquent
	Paresthésie	Fréquent	Rare	Peu fréquent
	Vertiges	Fréquent	Rare	-
	Somnolence	Peu fréquent*	-	Fréquent
	Hypoesthésie	-	-	Peu fréquent
	Dysgueusie	Fréquent	-	Peu fréquent
	Tremblements	-	-	Peu fréquent
	Syncope	Peu fréquent*	Indéterminée	Peu fréquent
	Hypertonie	-	-	Très rare
	Neuropathie périphérique	-	-	Très rare
<b>Affections oculaires</b>	Troubles visuels	Fréquent	-	Peu fréquent
	Diplopie	-	-	Peu fréquent
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphènes	Fréquent	-	Peu fréquent

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Indapamide	Amlodipine
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	Peu fréquent*	-	Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent*	-	-
	Angor (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	-
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	Très rare
	Torsades de pointes (potentiellement fatales) (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Indéterminée	-
<b>Affections vasculaires</b>	Flush	-	-	Fréquent
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Très rare	Peu fréquent
	Vascularite	Peu fréquent*	-	Très rare
	Accident vasculaire cérébral, potentiellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	-
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Toux (voir rubrique 4.4)	Fréquent	-	Très rare
	Dyspnée	Fréquent	-	Peu fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent	-	-
	Rhinite	Très rare	-	Peu fréquent
	Pneumonie à éosinophiles	Très rare	-	-
<b>Affections gastro- intestinales</b>	Douleurs abdominales	Fréquent	-	Fréquent
	Constipation	Fréquent	Rare	Peu fréquent
	Diarrhée	Fréquent	-	Peu fréquent
	Dyspepsie	Fréquent	-	Peu fréquent
	Nausées	Fréquent	Rare	Fréquent
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Bouche sèche	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
	Troubles du transit intestinal	-	-	Peu fréquent
	Hyperplasie gingivale	-	-	Très rare
	Pancréatite	Très rare	Très rare	Très rare
Gastrite	-	-	Très rare	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Hépatite (voir rubrique 4.4)	Très rare	Indéterminée	Très rare
	Ictère	-	-	Très rare
	Anomalies de la fonction hépatique	-	Très rare	-

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Indapamide	Amlodipine
	Possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4)	-	Indéterminée	-
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Prurit	Fréquent	-	Peu fréquent
	Rash	Fréquent	-	Peu fréquent
	Rash maculo-papuleux	-	Fréquent	-
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare	Très rare
	Angio-œdème (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare	Très rare
	Réactions d'hypersensibilité principalement dermatologiques chez des sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques	-	Peu fréquent	-
	Alopécie	-	-	Peu fréquent
	Purpura	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Décoloration de la peau	-	-	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Exanthème	-	-	Peu fréquent
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*	Indéterminé (voir rubriques 4.4)	Très rare
	Pemphigoïde	Peu fréquent*	-	-
	Erythème multiforme	Très rare	-	Très rare
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare	Très rare
	Dermatite exfoliative	-	-	Très rare
	Nécrolyse épidermique toxique	-	Très rare	-
	Œdème de Quincke	-	-	Très rare
Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	-	Indéterminée	-	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent	-	Peu fréquent
	Œdème des chevilles	-	-	Fréquent
	Arthralgie	Peu fréquent*	-	Peu fréquent
	Myalgie	Peu fréquent*	-	Peu fréquent
	Douleurs dorsales	-	-	Peu fréquent
	Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire	-	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	Très rare	-	-
	Insuffisance rénale	Peu fréquent	Très rare	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Gynécomastie	-	-	Peu fréquent

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Indapamide	Amlodipine
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Fréquent	-	Peu fréquent
	Fatigue	-	Rare	Fréquent
	Œdème	-	-	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent*	-	Peu fréquent
	Douleur	-	-	Peu fréquent
	Malaise	Peu fréquent*	-	Peu fréquent
	Œdème périphérique	Peu fréquent*	-	-
	Pyrexie	Peu fréquent*	-	-
<b>Investigations</b>	Prise ou perte de poids	-	-	Peu fréquent
	Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*	-	-
	Augmentation de la créatininémie	Peu fréquent*	-	-
	Élévation de la bilirubine sérique	Rare	-	-
	Élévation des enzymes hépatiques	Rare	Indéterminée	Très rare
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Indéterminée	-
	Élévation de la glycémie	-	Indéterminée	-
	Élévation de l'uricémie	-	Indéterminée	-
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Chutes	Peu fréquent*	-	-

\* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

#### **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: [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

Aucune information n'est disponible en cas de surdosage de TRIPLIXAM chez l'homme.

Pour l'association périndopril/indapamide, l'effet indésirable le plus probable en cas de surdosage est l'hypotension, parfois associée à des nausées, vomissements, crampes, étourdissements, somnolence, états confusionnels, oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Des désordres hydroélectrolytiques (natrémie et kaliémie basses) peuvent survenir.

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise en décubitus du patient, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique.

Le péridoprilate, forme active du péridopril, est dialysable (voir rubrique 5.2).

Pour l'amlodipine, l'expérience d'un surdosage intentionnel chez l'homme est limitée.

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée.

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage d'amlodipine, il faut instituer un traitement de soutien cardiovasculaire actif, avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse.

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à la condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son emploi. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction des taux d'absorption de l'amlodipine.

Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), associations. IEC, bloqueurs des canaux calciques et diurétiques, Code ATC : C09BX01**

TRIPLIXAM associe trois antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez le patient hypertendu. Le péridopril sel d'arginine est un IEC, l'indapamide est un diurétique de type chlorosulphamoyl et l'amlodipine est un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines.

Les propriétés pharmacologiques de TRIPLIXAM sont dérivées de celles de chacun de ces composants pris séparément. De plus, l'association péridopril/indapamide produit une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

#### **Mécanisme d'action**

*Lié au péridopril :*

Le péridopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice, et stimulant d'une part la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien, et d'autre part la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice, en heptapeptides inactifs.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du péridopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le péridopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le péridoprilate. Les autres métabolites étant inactifs.

Le péridopril réduit le travail du cœur :

- par effet vasodilatateur veineux, vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la pré-charge,
- par diminution des résistances périphériques totales : diminution de la post-charge.

Les études réalisées chez l'insuffisant cardiaque ont mis en évidence :

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit,
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque,

- une augmentation des débits sanguins régionaux musculaires.

Les épreuves d'effort sont également améliorées.

Lié à l'indapamide :

L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Lié à l'amlodipine :

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.

**Effets pharmacodynamiques**

Liés à Périndopril/indapamide :

Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, l'association périndopril/indapamide exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique en positions couchée et debout. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de périndopril et d'indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administrés seuls.

Liés à périndopril :

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère ; on observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique en décubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive est maximale entre 4 à 6 heures après une prise unique et se maintient pendant 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80%.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Le périndopril est pourvu de propriétés vasodilatatrices et restauratrices des qualités élastiques des gros troncs artériels. Il corrige les modifications histomorphométriques du système artériel et entraîne une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique entraîne une synergie additive.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

Liés à l'indapamide :

L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui se prolonge pendant 24 heures. Cet effet survient à des doses auxquelles ses propriétés diurétiques sont minimales.

Son activité antihypertensive est en rapport avec une amélioration de la compliance artérielle et avec une diminution des résistances vasculaires périphériques totales et artériolaires.

L'indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.

En outre, il a été démontré, à court, moyen et long terme chez l'hypertendu, que l'indapamide :

- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

Lié à l'amlodipine :

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

- l'amlodipine dilate les artérioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur agit. Dans la mesure où la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène,
- le mécanisme d'action de l'amlodipine comporte aussi probablement la dilatation des principales artères coronaires et artérioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

Chez les patients atteints d'angor, l'administration en une prise unique journalière d'amlodipine augmente la durée totale de l'effort, le délai d'apparition de l'angor et d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm, et elle diminue à la fois la fréquence des crises d'angor et la consommation de comprimés de trinitrate de glycéryle.

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements des lipides plasmatiques, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

### **Efficacité clinique et sécurité d'emploi**

L'effet de TRIPLIXAM sur la morbidité et la mortalité n'a pas été étudié.

#### Liées à périndopril/indapamide :

PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus énalapril a évalué par échocardiographie les effets de l'association périndopril/indapamide en monothérapie sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus avec HVG (définie par un index de masse ventriculaire gauche (IMVG) > 120 g/m<sup>2</sup> chez l'homme et > 100 g/m<sup>2</sup> chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour un an de traitement : périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg ou énalapril 10 mg, en une prise par jour. La posologie pouvait être adaptée en fonction du contrôle de la pression artérielle jusqu'à périndopril tert-butylamine 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg ou énalapril 40 mg en une prise par jour. Seuls 34 % des sujets sont restés traités avec périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg (contre 20% avec énalapril 10 mg).

A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide (-10,1 g/m<sup>2</sup>) que dans le groupe énalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) dans la population totale des patients randomisés. La différence de variation de l'IMVG entre les deux groupes était de -8,3 g/m<sup>2</sup> (IC95% (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Un effet plus important sur l'IMVG a été atteint à la dose de périndopril 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg.

Concernant la pression artérielle, les différences moyennes estimées entre les 2 groupes dans la population randomisée ont été respectivement de -5,8 mmHg (IC95% (-7,9, -3,7), p<0,0001) pour la pression artérielle systolique et de -2,3 mmHg (IC95% (-3,6, -0,9), p=0,0004) pour la pression artérielle diastolique, en faveur du groupe périndopril/indapamide.

L'étude ADVANCE, étude multicentrique, internationale, randomisée, à 2x2 facteurs avait pour objectif de déterminer les bénéfices d'une diminution de la pression artérielle avec l'association fixe périndopril/indapamide en comparaison à un placebo en complément d'un traitement standard actuel (comparaison en double aveugle) et ceux d'une stratégie de contrôle intensif du glucose par le gliclazide à libération modifiée (HbA1c cible de 6,5 % ou moins) en comparaison à un contrôle standard du glucose (méthode PROBE [étude prospective, randomisée, ouverte, avec évaluation en aveugle]) sur les événements macrovasculaires ou microvasculaires chez les patients diabétiques de type 2.

Le critère de jugement principal représentait un composite des événements majeurs macrovasculaires (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-mortel, accident vasculaire cérébral non mortel) et

microvasculaires (apparition ou aggravation d'une néphropathie et rétinopathie). Au total, 11140 diabétiques de type 2 (valeurs moyennes : âge 66 ans, IMC 28 kg/m<sup>2</sup>, diabète diagnostiqué depuis 8 ans, HbA1c 7,5 % et PAS/PAD 145/81 mmHg) ont pris part à l'étude. 83% d'entre eux étaient hypertendus, 32% et 10% présentaient respectivement des antécédents de maladie macro ou microvasculaire et 27% avaient une microalbuminurie. Les traitements associés incluaient des antihypertenseurs (75 %), des agents hypolipémiants (35 %, principalement des statines 28%), de l'aspirine ou d'autres antiplaquettaires (47 %).

Après une période de pré-inclusion de 6 semaines sous périndopril/indapamide en ouvert et un traitement hypoglycémiant habituel, les patients ont été randomisés au placebo (n=5571) ou à l'association périndopril/indapamide (n=5569).

Après une période de suivi moyenne de 4,3 ans, le traitement basé sur le périndopril/indapamide a montré une diminution significative du risque relatif de 9% du critère de jugement principal (IC à 95% [0,828;0,996], p=0,041).

Ce bénéfice est dû à une diminution significative du risque relatif de 14 % de la mortalité totale (IC 95% [0,75;0,98], p=0,025), de 18 % des décès cardiovasculaires (IC 95 %, [0,68;0,98], p=0,027) et de 21 % de l'ensemble des événements rénaux (IC 95% [0,74;0,86], p<0,001) dans le groupe péridopril/ indapamide par rapport au groupe placebo.

Dans le sous-groupe d'intérêt des patients hypertendus, une diminution du risque relatif de 9 % des événements majeurs combinés micro et macrovasculaires a été observée dans le groupe péridopril/ indapamide par rapport au groupe placebo (IC 95% [0,82;1,00], p=0,052).

Une diminution significative du risque relatif de 16 % de la mortalité totale (IC 95% [0,73;0,97], p=0,019), de 20 % des décès cardiovasculaires (IC 95 %, [0,66;0,97], p=0,023) et de 20 % des événements rénaux totaux (IC 95 % [0,73 ; 0,87], p<0,001) a également été notée dans le groupe péridopril/ indapamide par rapport au groupe placebo.

Les bénéfices de la diminution de la pression artérielle étaient indépendants de ceux observés avec la stratégie de contrôle intensif du glucose.

#### Liées à l'amlodipine :

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, Étude sur le traitement antihypertenseur et hypolipémiant préventif des crises cardiaques), randomisée, en double aveugle, portant sur la morbidité et la mortalité a été réalisée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5 à 10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10 à 40 mg/jour (inhibiteur de l'ECA) comme traitement de première intention par rapport à un diurétique thiazidique, la chlortalidone à la dose de 12,5 à 25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de six mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardio-vasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), cholestérol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actuel (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal composite a regroupé les coronaropathies fatales ou l'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a été observé aucune différence significative au niveau du critère principal entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,98 ; IC à 95 % (0,90 à 1,07) ; p = 0,65.

Parmi les critères secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardio-vasculaire composite) a été significativement supérieure dans le groupe de l'amlodipine par rapport au groupe de la chlortalidone (10,2 % versus 7,7 % ; RR : 1,38 ; IC à 95 % [1,25 à 1,52] ; p < 0,001). Cependant, il n'a été observé aucune différence significative dans la mortalité de toute cause entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,96 ; IC à 95 % [0,89 à 1,02] ; p = 0,20.

#### Population pédiatrique

Il n'existe aucune donnée disponible pour l'utilisation de TRIPLIXAM chez l'enfant.

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TRIPLIXAM dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique hypertendue (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

#### Liées à TRIPLIXAM :

La co-administration de péridopril/indapamide et d'amlodipine ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques par comparaison à leur administration séparée.

#### Liées au péridopril :

#### **Absorption et biodisponibilité**

Après administration orale, l'absorption du péridopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure (le péridopril est une prodrogue et le péridopilate est son métabolite actif). La demi-vie plasmatique du péridopril est de 1 heure. La prise d'aliments diminuant la transformation en péridopilate, et donc sa biodisponibilité, le péridopril doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

### **Distribution**

Le volume de distribution est approximativement de 0,2 L/kg pour la forme libre du périmdoprilate. La liaison du périmdoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle est concentration-dépendante.

### **Métabolisme**

Le périmdopril est une prodrogue. La biodisponibilité du périmdoprilate, le métabolite actif, est de 27%. En plus du périmdoprilate actif, le périmdopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périmdoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

### **Élimination**

Le périmdoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

### **Linéarité/non-linéarité**

Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de périmdopril et son exposition plasmatique.

### **Populations spécifiques**

- Sujets âgés : L'élimination du périmdoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques ou rénaux.
- Insuffisants rénaux : Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).
- En cas de dialyse : La clairance du périmdoprilate est de 70 mL/min.
- Pour les patients atteints de cirrhose : Les cinétiques du périmdopril sont modifiées : la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périmdoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4)

*Liées à l'indapamide :*

### **Absorption**

L'indapamide est rapidement et totalement absorbé par le tractus digestif.

Le pic plasmatique est atteint chez l'homme environ une heure après l'administration orale du produit.

### **Distribution**

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

### **Métabolisme et élimination**

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures). Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation.

L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.

### **Populations spécifiques**

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

*Liées à l'amlodipine :*

### **Absorption et biodisponibilité**

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine a été bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %.

La biodisponibilité n'est pas affectée par la prise d'aliments.

### **Distribution**

Le volume de distribution est approximativement de 21 L/kg. Des études in vitro ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques.

## **Métabolisme**

L'amlodipine est intensément métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans l'urine.

## **Elimination**

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise unique journalière.

## **Populations spécifiques :**

- Utilisation chez le sujet âgé : le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer avec pour conséquence une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. L'augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive a été conforme aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.
- Utilisation chez le patient insuffisant hépatique : Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60%.

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

### **Périndopril :**

Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de périndopril (chez le rat et le singe), l'organe cible est le rein, où des dommages réversibles ont été observés.

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études in vitro ou in vivo.

Les études sur la toxicité de la reproduction (chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénéité. Cependant, il a été montré que les IEC, par effet de classe, ont induit des effets indésirables sur les derniers stades de développement du fœtus, conduisant à une mort fœtale et des effets congénitaux chez les rongeurs et les lapins : des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et post-natale ont été observées. La fécondité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

Aucune cancérogénéité n'a été observée lors des études à long terme chez les rats et les souris.

### **Indapamide :**

Les plus fortes doses administrées par voie orale chez différentes espèces animales (40 à 8000 fois la dose thérapeutique) ont montré une exacerbation des propriétés diurétiques de l'indapamide. Les principaux symptômes des études de toxicité aiguë avec l'indapamide administré par voie intraveineuse ou intrapéritonéale sont en relation avec l'activité pharmacologique de l'indapamide, c'est-à-dire bradypnée et vasodilatation périphérique.

Les tests de mutagénicité et de cancérogénéité de l'indapamide sont négatifs.

La fécondité n'a subi aucun effet, que ce soit chez le rat mâle ou femelle.

### **Périndopril/indapamide :**

L'association périndopril/indapamide a une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne paraissent pas potentialisées chez le rat. Cependant l'association fait apparaître une toxicité digestive chez le chien et des effets maternotoxiques majorés chez le rat (par rapport au périndopril).

Néanmoins, ces effets indésirables se manifestent à des niveaux de doses largement supérieurs à ceux utilisés en thérapeutique.

Les études précliniques réalisées séparément avec le périndopril et l'indapamide n'ont pas démontré de potentiel génotoxique, cancérogène ou tératogène.

### **Amlodipine :**

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.

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité 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 basé 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 spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Des rats et des souris ayant reçu l'amlodipine par voie orale pendant deux ans, à des concentrations calculées pour atteindre des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signes 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 génique ou chromosomique.

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

#### **Noyau :**

Composé carbonate de calcium-amidon : carbonate de calcium 90 %, amidon de maïs pré-gélatinisé 10 %.  
Cellulose microcristalline (E460).  
Croscarmellose sodique (E468).  
Stéarate de magnésium (E572).  
Silice colloïdale anhydre.  
Amidon pré-gélatinisé.

#### **Pelliculage :**

Glycérol (E422).  
Hypromellose 6mPa.s (E464).  
Macrogol 6000.  
Stéarate de magnésium (E572).  
Dioxyde de titane (E 171).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans

Pour le pilulier de 30 comprimés pelliculés, la stabilité après ouverture est de 30 jours

Pour le pilulier de 100 comprimés pelliculés, la stabilité après ouverture est de 100 jours.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de condition particulière de conservation.

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

30 comprimés pelliculés dans un pilulier en polypropylène muni d'un réducteur de débit en polyéthylène basse densité et d'un bouchon en polyéthylène basse densité contenant un agent de dessiccation.

100 comprimés pelliculés dans un pilulier en polyéthylène haute densité muni d'un bouchon en polypropylène contenant un agent de dessiccation

Boîtes de 30, 60 (2 piluliers de 30), 90 (3 piluliers de 30), 100, 500 comprimés (5 piluliers de 100).

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 MARCHÉ**

### **LES LABORATOIRES SERVIER**

50, RUE CARNOT  
92284 SURESNES CEDEX

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

- 278 158-5 ou 34009 278 158 5 0 : 30 comprimés en pilulier (polypropylène)
- 278 159-1 ou 34009 278 159 1 1 : 90 comprimés en pilulier (polypropylène)

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

[à compléter par le titulaire]

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

[à compléter par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament non soumis à prescription médicale.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Emballage extérieur et pilulier

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

**Périndopril arginine / Indapamide / Amlodipine**

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Un comprimé pelliculé contient 3,395 mg de périndopril (correspondant à 5 mg de périndopril arginine), 1,25 mg d'indapamide et 13,870 mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10 mg d'amlodipine).

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Sans objet.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.

Boîtes de 30, 60 (2 piluliers de 30 comprimés), 90 (3 piluliers de 30 comprimés), 100, 500 comprimés (5 piluliers de 100 comprimés).

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### **6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

Pour le pilulier de 30 comprimés pelliculés : la stabilité après ouverture est de 30 jours

Pour le pilulier de 100 comprimés pelliculés : la stabilité après ouverture est de 100 jours.

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Sans objet.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**LES LABORATOIRES SERVIER**  
50 RUE CARNOT  
92284 SURESNES CEDEX  
FRANCE

**Exploitant**

**LES LABORATOIRES SERVIER**  
50 RUE CARNOT  
92284 SURESNES CEDEX  
FRANCE

**Fabricant**

Sans objet.

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**Titulaire**

Sans objet.

**Exploitant**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé**  
**Périndopril arginine / Indapamide / Amlodipine**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

#### **1. QU'EST-CE QUE TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), associations. IEC, bloqueurs des canaux calciques et diurétiques.

#### Indications thérapeutiques

TRIPLIXAM est une association de trois principes actifs : le périndopril, l'indapamide et l'amlodipine. C'est un médicament anti-hypertenseur utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Les patients prenant déjà séparément un comprimé contenant du périndopril associé à de l'indapamide et un comprimé contenant de l'amlodipine peuvent prendre à la place un comprimé de TRIPLIXAM, qui contient les trois principes actifs au même dosage.

Chacun de ces principes actifs réduit la pression artérielle ; ils agissent ensemble pour contrôler votre pression artérielle :

- Le périndopril appartient à la classe de médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Il agit en dilatant les vaisseaux sanguins, facilitant ainsi le travail du cœur pour expulser le sang dans les vaisseaux.
- L'indapamide est un diurétique (qui appartient à la classe de médicaments apparentés thiazidiques appelés dérivés sulfamidés à noyau indole). Les diurétiques augmentent la quantité d'urine produite par les reins. Toutefois, l'indapamide est différent des autres diurétiques, car il n'entraîne qu'une légère augmentation de la quantité d'urine produite.
- L'amlodipine est un antagoniste calcique (qui appartient à une classe de médicaments appelée dihydropyridines). Il agit en relaxant les vaisseaux sanguins, facilitant ainsi le passage du sang dans ceux-ci.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?

### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

### Contre-indications

#### Ne prenez jamais TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé :

- si vous êtes allergique au périndopril ou tout autre IEC, à l'indapamide ou tout autre sulfamide, à l'amlopiline ou tout autre dihydropyridine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous avez déjà eu des symptômes tels que une respiration sifflante, un gonflement du visage ou de la langue, des démangeaisons intenses ou des éruptions cutanées graves lors d'un traitement antérieur par IEC ou si vous, ou un membre de votre famille, avez déjà eu ces symptômes quelles qu'en soient les circonstances (état appelé angio-œdème),
- si vous avez une maladie grave du foie ou si vous souffrez d'une maladie appelée encéphalopathie hépatique (troubles neurologiques causés par une maladie du foie),
- si votre médecin pense que vous souffrez d'une insuffisance cardiaque décompensée non traitée (rétention d'eau importante, difficultés à respirer),
- si vous prenez des médicaments non anti-arythmiques pouvant entraîner des troubles du rythme mettant en jeu le pronostic vital (torsades de pointes),
- si vous présentez un rétrécissement de la valve cardiaque aortique (sténose aortique) ou un choc cardiogénique (quand le cœur est incapable de fournir assez de sang à l'organisme),
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque après avoir fait une crise cardiaque,
- si vous avez une pression artérielle très basse (hypotension),
- si vous avez un taux bas de potassium dans le sang,
- si vous présentez des troubles rénaux graves,
- si vous êtes sous dialyse,
- si vous avez une insuffisance rénale modérée (pour TRIPLIXAM 10mg/2.5mg/5mg et 10mg/2.5mg/10mg),
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (il est également préférable d'éviter de prendre TRIPLIXAM en début de grossesse – voir rubrique Grossesse),
- si vous allaitez,
- si vous êtes diabétique ou si vous avez des troubles rénaux et que vous êtes traités avec de l'aliskiren (médicament utilisé pour traiter l'hypertension).

### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

#### Faites attention avec TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé :

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre TRIPLIXAM si vous êtes dans un des cas suivants :

- si vous avez une cardiomyopathie hypertrophique (maladie du muscle cardiaque) ou une sténose de l'artère rénale (rétrécissement de l'artère menant le sang au rein),
- si vous avez une insuffisance cardiaque ou tout autre problème cardiaque,
- si vous présentez une augmentation sévère de votre pression artérielle (crise hypertensive),
- si vous avez une maladie du foie,
- si vous souffrez d'une maladie du collagène (maladie de la peau), comme un lupus érythémateux disséminé ou une sclérodermie,
- si vous souffrez d'athérosclérose (durcissement des artères),
- si vous devez faire un examen de votre glande parathyroïde,
- si vous souffrez de goutte,
- si vous êtes diabétique,
- si vous suivez un régime pauvre en sel (hyposodé) ou si vous utilisez un substitut de sel contenant du potassium (un bon équilibre de potassium dans le sang est indispensable),
- si vous prenez du lithium ou un diurétique épargneur de potassium (spironolactone, triamtérène), car leur utilisation avec TRIPLIXAM doit être évitée (voir « Autres médicaments et TRIPLIXAM® »),
- si vous prenez de l'aliskiren (médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension),
- si vous êtes âgé et que la dose de votre traitement doit être augmentée,
- si vous avez présenté des réactions de photosensibilité,

- si vous êtes noir de peau, le risque de faire un angioedème (gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge qui peut rendre difficile la déglutition et la respiration) est plus élevé et l'efficacité hypotensive diminuée,
- si vous êtes hémodialysé par des membranes à haute perméabilité,
- si vous avez des troubles rénaux,
- si vous avez trop d'acides dans le sang, pouvant entraîner une respiration accélérée,
- si vous avez une insuffisance circulatoire cérébrale (faible pression sanguine dans le cerveau),
- si vous avez un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge qui peut rendre difficile la déglutition ou la respiration (angio-oedème), pouvant apparaître à n'importe quel moment au cours du traitement, arrêtez immédiatement votre traitement et contactez directement votre médecin.

Votre médecin peut être amené à vous prescrire des examens biologiques afin de détecter des taux faibles de sodium ou de potassium ou des taux élevés de calcium dans le sang.

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être enceinte (ou susceptible de le devenir). TRIPLIXAM est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir « Grossesse et allaitement »).

Informez également votre médecin ou le personnel médical que vous prenez TRIPLIXAM si vous :

- devez subir une anesthésie et/ou une intervention chirurgicale,
- avez souffert récemment de diarrhées ou de vomissements, ou si vous êtes déshydraté,
- devez subir une dialyse ou une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) (qui consiste à enlever du cholestérol de votre sang avec une machine),
- devez recevoir un traitement de désensibilisation pour réduire les effets d'une allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes,
- êtes sur le point de subir un examen médical nécessitant l'injection d'un agent de contraste iodé (une substance qui rend les organes comme le rein ou l'estomac visibles aux rayons X).

### **Enfants et adolescents**

TRIPLIXAM ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents.

### **Interactions avec d'autres médicaments**

#### **Prise ou utilisation d'autres médicaments :**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas de l'aliskiren (utilisé dans le traitement de l'hypertension) si vous êtes diabétique ou si vous avez des troubles rénaux.

Vous devez éviter de prendre TRIPLIXAM avec :

- du lithium (utilisé pour traiter certains troubles mentaux comme la manie, le trouble maniaco-dépressif et la dépression récidivante),
- des diurétiques épargneurs de potassium (ex : amiloride, triamtèrene), des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium,
- du dantrolène (en perfusion), utilisé pour traiter l'hyperthermie maligne en cours d'anesthésie (les symptômes incluent une fièvre très élevée et une raideur musculaire),
- de l'estramustine (utilisé dans le traitement du cancer),
- d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension : inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

Le traitement par TRIPLIXAM peut être affecté par d'autres médicaments. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, parlez-en à votre médecin car des précautions d'emploi particulières peuvent être nécessaires :

- autres médicaments pour traiter l'hypertension, incluant les diurétiques (médicaments qui augmentent la quantité d'urine produite par les reins),
- diurétiques épargneurs de potassium utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : éplérenone et spironolactone aux doses comprises entre 12.5mg et 50mg par jour,
- médicaments anesthésiants,
- produits de contraste iodés,
- bépridil (utilisé pour traiter l'angine de poitrine),
- moxifloxacine, sparfloxacine (antibiotiques : médicaments utilisés pour traiter les infections),
- méthadone (utilisée pour traiter les addictions),

- dofétilide, ibutilide, bretylium, cisapride, diphémanil, procaïnamide, quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol (pour le traitement des battements cardiaques irréguliers)
- vérapamil, diltiazem (médicaments pour le coeur),
- digoxine et autres glucosides cardiotoniques (pour le traitement de troubles cardiaques),
- certains antibiotiques utilisés pour traiter les infections, comme la rifampicine, l'érythromycine, la clarithromycine,
- itraconazole, kétoconazole, amphotéricine B par injection (pour traiter les maladies causées par des champignons),
- allopurinol (pour le traitement de la goutte),
- mizolastine, terfénaire ou astémizole (antihistaminiques pour le traitement du rhume des foins ou des allergies),
- corticostéroïdes utilisés pour traiter divers troubles dont l'asthme sévère et la polyarthrite rhumatoïde, et anti-inflammatoires non-stéroïdiens (ex. : ibuprofène) ou fortes doses d'acide acétylsalicylique,
- immunosuppresseurs utilisés pour le traitement de maladies auto-immunes ou suite à une transplantation chirurgicale pour prévenir les rejets (ex. : ciclosporine, tacrolimus),
- tétracosactide (pour traiter la maladie de Crohn),
- les sels d'or, en particulier par voie intraveineuse (utilisés pour traiter les symptômes d'une polyarthrite rhumatoïde),
- halofantrine (utilisé pour traiter certains types de paludisme),
- baclofène, utilisé pour traiter la raideur musculaire survenant lors de maladies comme la sclérose en plaques,
- médicaments pour traiter le diabète comme l'insuline ou la metformine,
- calcium ou autres suppléments calciques,
- laxatifs stimulants (ex. : séné),
- médicaments pour le traitement du cancer,
- vincamine (utilisé pour traiter les troubles cognitifs symptomatiques chez la personne âgée, y compris la perte de mémoire),
- médicaments pour traiter des troubles mentaux tels que la dépression, l'anxiété, la schizophrénie... (ex. : antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques),
- pentamidine (utilisé pour traiter la pneumonie),
- ritonavir, indinavir, nelfinavir (appelés inhibiteurs de protéases, utilisés pour traiter le VIH),
- hypericum perforatum (millepertuis),
- triméthoprime (pour le traitement d'infections),
- héparine (médicaments utilisés pour fluidifier le sang),
- médicaments utilisés dans le traitement de l'hypotension, du choc ou de l'asthme (ex : éphédrine, noradrénaline ou adrénaline),
- nitroglycérine et autres nitrates, ou tout autre vasodilatateur pouvant réduire la pression artérielle.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

##### **Aliments et boissons**

Il est conseillé aux personnes prenant du TRIPLIXAM de ne pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse. En effet, le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent entraîner une augmentation des taux dans le sang du principe actif amlodipine, ce qui peut causer une augmentation imprévisible de l'effet hypotenseur de TRIPLIXAM.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

##### **Grossesse**

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être enceinte (ou susceptible de le devenir).

Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre TRIPLIXAM avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de TRIPLIXAM. TRIPLIXAM est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant au-delà du troisième mois de grossesse.

## Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. TRIPLIXAM est déconseillé aux femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

### *Sportifs*

#### **Sportifs**

Sans objet.

### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

TRIPLIXAM est susceptible d'affecter votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Si la prise des comprimés entraîne chez vous des malaises, des étourdissements, une fatigue ou des maux de tête, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines et contactez immédiatement votre médecin.

### *Liste des excipients à effet notoire*

#### **Informations importantes concernant certains composants de TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

Sans objet.

## **3. COMMENT PRENDRE TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?**

### *Instructions pour un bon usage*

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

#### **Posologie**

Avalez le comprimé avec un verre d'eau, de préférence le matin, avant le repas. Votre médecin décidera de la posologie adaptée pour vous. La dose recommandée est de un comprimé par jour.

### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

#### **Si vous avez pris plus de TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :**

Si vous avez pris trop de comprimés, votre pression artérielle peut baisser jusqu'à atteindre un seuil dangereux, parfois associée à des nausées, des vomissements, des crampes, des vertiges, une somnolence, un état confusionnel, une oligurie (quantité d'urine moins importante), une anurie (pas de production d'urine). Il se peut que vous ressentiez des étourdissements, que vous vous évanouissiez ou que vous vous sentiez faible. Lorsque la pression artérielle est trop faible, un choc peut survenir. Votre peau peut devenir froide et moite et vous pouvez perdre conscience. Si vous avez pris trop de comprimés de TRIPLIXAM, contactez immédiatement un service médical.

### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

#### **Si vous oubliez de prendre TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé :**

Il est important de prendre votre médicament chaque jour car un traitement régulier est plus efficace. Cependant, si vous avez oublié de prendre un comprimé de TRIPLIXAM, reprenez simplement votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

### *Risque de syndrome de sevrage*

#### **Si vous arrêtez de prendre TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé :**

Le traitement de l'hypertension artérielle étant généralement un traitement de longue durée, vous devez demander conseil à votre médecin avant de l'interrompre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

##### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, TRIPLIXAM est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

**Arrêtez de prendre ce médicament et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un ou l'autre des effets secondaires suivants :**

- respiration sifflante d'apparition soudaine, douleur thoracique, essoufflement ou difficultés respiratoires, (Peu fréquent) ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),
- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, (Peu fréquent) ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),
- gonflement de la bouche, de la langue et de la gorge, entraînant une grande difficulté à respirer (Peu fréquent) ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),
- réactions cutanées sévères, comme des éruptions cutanées intenses, un urticaire, une rougeur de la peau sur tout le corps, des démangeaisons sévères, des ampoules, la peau qui pèle et qui gonfle, une inflammation des membranes muqueuses (syndrome de Stevens Johnson) ou d'autres réactions allergiques, (Très rare) ( $< 1/10\ 000$ ),
- étourdissements ou évanouissements sévères, (Fréquent) ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),
- crise cardiaque (Très rare) ( $< 1/10\ 000$ ), battements du coeur trop rapides ou anormaux (fréquence indéterminée), ou battements du coeur irréguliers, mettant en jeu le pronostic vital, (fréquence indéterminée),
- inflammation du pancréas pouvant entraîner de sévères douleurs abdominales et dorsales accompagnées d'une sensation de grand malaise (Très rare) ( $< 1/10\ 000$ ).

Par ordre décroissant de fréquence, les effets secondaires peuvent inclure :

- Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) :

Maux de tête, étourdissements, palpitations (vous êtes conscient de vos battements cardiaques), flush, vertiges, sensation de picotement et de fourmillement, troubles de la vision (y compris vision double), acouphènes (sensation de bruit dans les oreilles), étourdissements dus à une baisse de pression artérielle, toux, essoufflement, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du goût, dyspepsie ou digestion difficile, diarrhées, constipation), réactions allergiques (telles que éruptions cutanées, démangeaisons), crampes, sensation de fatigue, somnolence, gonflement des chevilles (oedème).

- Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) :

Troubles de l'humeur, anxiété, dépression, troubles du sommeil, tremblements, urticaire, évanouissements, perte de la sensation de douleur, rhinite (nez bouché ou qui coule), troubles du transit intestinal, perte des cheveux, purpura (points rouges sur la peau), décoloration de la peau, démangeaisons cutanées, transpiration, douleurs thoraciques, douleurs articulaires ou musculaires, douleurs dorsales, douleur, sensation de malaise, troubles rénaux, difficultés à uriner, augmentation du besoin d'uriner la nuit, augmentation de la fréquence urinaire, impuissance, fièvre ou température élevée, gêne ou développement des seins chez l'homme, prise ou perte de poids, augmentation de certains types de globules blancs, taux élevé de potassium dans le sang, hypoglycémie (très faible taux de sucre dans le sang), faible taux de sodium dans le sang, somnolence, fréquence cardiaque élevée, vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins), réactions de photosensibilité (modification de l'aspect de la peau) après exposition au soleil ou aux rayons UVA artificiels, cloques sur la peau, gonflement des mains, des chevilles et des pieds, augmentation des taux sanguins de créatinine d'urée, chutes, bouche sèche.

- Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) :

Confusion, modification des paramètres biologiques : augmentation du taux d'enzymes hépatiques, taux élevé de bilirubine sérique.

- Très rare (< 1/10 000) :

Diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de plaquettes (à l'origine de bleus ou de saignements de nez), anémie (diminution du nombre de globules rouges), troubles cardiovasculaires (battements cardiaques irréguliers, angine de poitrine (douleurs au niveau de la poitrine, de la mâchoire et du dos, provoquées par un effort physique, et causées par des troubles du flux sanguin au niveau du cœur), accident vasculaire cérébral), pneumonie éosinophile (une forme rare de pneumonie), gonflement des gencives, réactions cutanées sévères, comme des éruptions cutanées intenses, une rougeur de la peau sur tout le corps, des démangeaisons sévères, des ampoules, la peau qui pèle et qui gonfle, érythème multiforme (éruption cutanée débutant souvent par des taches rouges et des démangeaisons sur le visage, les bras ou les jambes), saignements, gencives sensibles ou hypertrophiées, troubles de la fonction hépatique, inflammation du foie (hépatite), troubles rénaux sévères, jaunissement de la peau (jaunisse), ballonnement abdominal (gastrite), troubles nerveux pouvant entraîner une faiblesse, des picotements ou une sensation d'engourdissement, augmentation de la tension des muscles, hyperglycémie, taux élevé de calcium dans le sang, accident vasculaire cérébral probablement secondaire à une hypotension excessive.

- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Encéphalopathie hépatique (troubles neurologiques causés par une maladie du foie); aggravation d'un lupus érythémateux généralisé (maladie du collagène).

Des modifications de vos paramètres biologiques (dosages sanguins) peuvent apparaître. Votre médecin pourra être amené à vous prescrire des examens sanguins afin de contrôler votre état.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

### *Date de péremption*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le pilulier après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pour le pilulier de 30 comprimés pelliculés, la stabilité après ouverture est de 30 jours

Pour le pilulier de 100 comprimés pelliculés, la stabilité après ouverture est de 100 jours.

### *Conditions de conservation*

Pas de précautions particulières de conservation.

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

**Que contient TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?**

**Les substances actives sont** : le périndopril arginine, l'indapamide et l'amlodipine.

Un comprimé pelliculé de Triplixam 5/1,25/10 mg contient 3,395 mg de périndopril (correspondant à 5 mg de périndopril arginine), 1,25 mg d'indapamide et 13,870 mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10 mg d'amlodipine).

### **Les autres composants sont :**

Noyau du comprimé : composé amidon et carbonate de calcium (carbonate de calcium (90%), amidon de maïs prégélatinisé (10%)), cellulose micro cristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E572), silice colloïdale anhydre, amidon prégélatinisé.

Pelliculage du comprimé : glycérol (E422), hypromellose 6mPa.s (E464), macrogol 6000, stéarate de magnésium (E572), dioxyde de titane (E171).

### **Forme pharmaceutique et contenu**

#### **Qu'est ce que TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 10,7 mm de long et 5,66 mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face.

Les comprimés sont disponibles en boîtes de 30, 60 (2 piluliers de 30), 90 (3 piluliers de 30), 100 et 500 comprimés (5 piluliers de 100).

Le dessiccateur est présent dans le bouchon du récipient contenant les comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent**

#### **Titulaire**

**LES LABORATOIRES SERVIER**  
50 RUE CARNOT  
92284 SURESNES CEDEX

#### **Exploitant**

**LES LABORATOIRES SERVIER**  
50 RUE CARNOT  
92284 SURESNES CEDEX

#### **Fabricant**

**LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE**  
905, ROUTE DE SARAN  
45520 GIDY  
FRANCE

**SERVIER (IRELAND) INDUSTRIES LTD**  
GOREY ROAD  
ARKLOW - CO.WICKLOW  
IRELAND

**ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A.**  
03-236 WARSZAWA  
UL. ANNOPOL 6B – POLAND

**EGIS PHARMACEUTICALS PLC**  
H-9900 KÖRMEND, MÁTYÁS KIRÁLY U.65  
HUNGARY

**EGIS PHARMACEUTICALS PLC.**  
BÖKÉNYFÖLDI ÛT 118-120,  
1165 BUDAPEST- HUNGARY

### **Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen**

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

conformément à la réglementation en vigueur.

*Date d'approbation de la notice*

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.