**Triplixam**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

[Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg, comprimés pelliculés]
[Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg, comprimés pelliculés]
[Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg, comprimés pelliculés]
[Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg, comprimés pelliculés]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[Un comprimé pelliculé contient 3,395 mg de perindopril (correspondant à 5 mg de perindopril arginine), 1,25 mg d'indapamide et 6,935 mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 5 mg d'amlodipine)].
[Un comprimé pelliculé contient 3,395 mg de perindopril (correspondant à 5 mg de perindopril arginine), 1,25 mg d'indapamide et 13,870 mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10 mg d'amlodipine)].
[Un comprimé pelliculé contient 6,790 mg de perindopril (correspondant à 10 mg de perindopril arginine), 2,5 mg d'indapamide et 6,935 mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 5 mg d'amlodipine)].
[Un comprimé pelliculé contient 6,790 mg de perindopril (correspondant à 10 mg de perindopril arginine), 2,5 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.
Triplixam 5/1,25/5 mg: comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 9,75 mm de long et 5,16 mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face.
Triplixam 5/1,25/10 mg: 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.
Triplixam 10/2,5/5 mg: comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 11,5 mm de long et 6,09 mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face.
Triplixam 10/2,5/10 mg: comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 12,2 mm de long et 6,46 mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

## 4.1 Indications therapeutiques

Triplixam est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe perindopril/ 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 le 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

*Insuffisance rénale (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 perindopril avec l'aliskiren est contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 $m^2$) (voir rubrique 4.3).

*Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)*
En cas d'insuffisance hépatique sévère, Triplixam est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, Triplixam doit être administré avec précaution, car les recommandations posologiques pour l'amlodipine chez ces patients ne sont pas établies.

*Sujet âgé (voir rubrique 4.4)*
L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).
Le sujet âgé peut 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 < 60 mL/min) pour les dosages de Triplixam contenant 10 mg de perindopril 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'angiœdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.4).
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique.
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 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 grade élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.
- Association de Triplixam à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 $m^2$) ( (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement à base de sacubitril/valsartan. Triplixam ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5).

- Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique (voir rubrique 4.4).

## 4.4 Mises en garde speciales et precautions 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 perindopril/indapamide avec du lithium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.
Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Médicaments épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium
L'association de perindopril avec un médicament 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 sans aucun autre facteur de risque. Le perindopril doit être utilisé avec une extrême précaution chez des patients présentant une maladie du collagène avec atteinte vasculaire, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide, ou chez les patients présentant 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 perindopril est utilisé chez de tels patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (par exemple : mal de gorge, fièvre) (voir rubrique 4.8).

Hypertension rénovasculaire
Chez les patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traités par un IEC, le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale est majoré (voir rubrique 4.3). Le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique, même chez les patients atteints de sténose artérielle rénale unilatérale.

Hypersensibilité/ angiœdème
Un angiœdème du visage, 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 perindopril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, perindopril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être gardé sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que le visage et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.
L'angiœdème 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.

Il est rapporté que les patients de race noir qui recoivent des IECA présentent une incidence plus éléveé d'angiœdème que les autres patients.
Les patients ayant un antécédent d'angioedème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angioedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.3.).
Un angiœdème 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 angiœdème 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'angiœdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème (voir rubrique 4.3). Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par perindopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).
L'utilisation concomitante d'IEC avec les inhibiteurs de la NEP (par exemple racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entrainer un risque accru d'angiœdème (par exemple gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient prenant déjà un IEC.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation
Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant la vie du patient ont été rapportés lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeille, guêpes). 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. Néanmoins, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures avant le traitement chez les patients nécessitant à la fois un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et une désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)
Rarement, des patients prenant des IEC ont présentés des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une aphérèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées chez les patients en interrompant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

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

Hyperaldostéronisme primaire
Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. De ce fait, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée 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 indispensable, 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, particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique, une encéphalopathie hépatique pouvant évoluer vers un coma 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 zones exposées du soleil ou des 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 perindopril 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 perindopril en particulier survenant lors de 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 ascites.

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 aigüe 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 entrainer 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 dysfonctionnement rénal. En cas d'insuffisance rénale, les doses de Triplixam doivent correspondre à celles de chaque composant pris séparément.

Hypotension et déplétion hydrosodée

- 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 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.

- 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 patients cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. Une hyponatrémie associée à une hypovolémie peut être responsable de déshydrations et d'hypotensions orthostatiques. La perte concomitante d'ions chlorures peut mener à une alcalose métabolique compensatoire secondaire: l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

Kaliémie

- L'association d'indapamide avec le perindopril 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 perindopril, les IEC peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération de l'aldostérone. L'effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. 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, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/ sulfaméthoxazole) et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. 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. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. 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. L'hypokaliémie peut induire des troubles musculaires. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, principalement dans le contexte d'une hypokaliémie sévère. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/L) doit être évité dans certaines populations à haut risque tels que les sujets âgés et/ou dénutris qu'ils soient polymédiqués ou non, les patients cirrhotiques avec œdèmes et ascites, les coronariens et les insuffisants cardiaques. Chez ces patients, l'hypokaliémie augmente 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 1ère semaine qui suit l'instauration du traitement.
La constatation d'une kaliémie basse nécessite sa correction. Une hypokaliémie associée à un faible taux sérique de magnésium peut être réfractaire au traitement à moins que le taux de magnésium sérique ne soit corrigé.

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).

Magnésium plasmatique
Il a été démontré que les thiazidiques et les diurétiques apparentés, incluant l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entrainer une hypomagnésémie (voir rubriques 4.5 et 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'avérait préférable, 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 dose.

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/ Insuffisance cardiaque sévère
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 comparativement au groupe placebo. 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'évènements 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 l'aorte ou de la valve mitrale/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.

Différences ethniques
Chez les patients de race noire, comme pour les autres IEC, le perindopril est vraisemblablement moins efficace sur la baisse de la pression artérielle comparativement aux autres patients, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population hypertendue.

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 perindopril.

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 le traitement par 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 réalisée avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Excipients
Teneur en sodium
Triplixam contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé et peut donc être considéré comme dépourvu de sodium.

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé
Les médicaments à base de sulfamides ou dérivés de sulfamide, peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition

aigue d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'initiation du médicament. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte permanente de la vision. Le traitement initial consiste à arrêter le médicament le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste non contrôlée. Des antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé.

Sportifs
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).
*Médicaments augmentant le risque d'angiœdème:*
L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angiœdème (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de traitement contenant du perindopril. Le traitement contenant du perindopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).
L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.4).

*Médicaments entrainant une hyperkaliémie:*
Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec le Triplixam. 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 potasssium (par ex : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les IEC, les ARA II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus,le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association de Triplixam avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

*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.

Traitements par circulation extra-corporelle: Les traitements par circulation extra-corporelle entrainant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'une augmentation du risque de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.

*Associations déconseillées:*

| *Composant* | *Produit pour lequel une interaction est connue* | *Autres interactions médicamenteuses* |
|---|---|---|
| perindopril / 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 perindopril associé à l'indapamide avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif des taux sériques du lithium devra être réalisé (voir rubrique 4.4). |
| perindopril | 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). |
| | 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 aiguë) comparativement 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 (voir rubrique 4.4). |
| | Estramustine | Risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angiœdème). |
| | Médicaments 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 perindopril et des médicaments cités précédemment 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 cardio-vasculaire 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. |
| | Pamplemousse ou jus de pamplemousse | 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 particulières:*

| *Composant* | *Produit pour lequel une interaction est connue* | *Autres interactions médicamenteuses* |
|---|---|---|
| perindopril / indapamide | Baclofène | Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. |
| | 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. |
| perindopril | Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux) | Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants 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 | 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 éventuel 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 perindopril.<br>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 et augmenté progressivement.<br>Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible, éventuellement après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium concomittant.<br>Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC. |
| | Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone) | Avec l'éplérénone ou la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :<br>Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection <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.<br>Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé une fois par semaine durant le premier mois du traitement et ensuite une fois par mois. |
| indapamide | Médicaments induisant des torsades de pointes | 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 entre autres :<br>• antiarythmiques de classe Ia (ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;<br>- antiarythmiques de classe III (ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, brétylium) ;<br>- certains antipsychotiques<br>phénothiazines(ex. chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpiride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (ex.dropéridol, halopéridol),<br>autre antipsychotique (ex. pimozide):<br>autres substances (ex. bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV., méthadone, astémizole, terfénadine).<br>Prévention de l'hypokaliémie et si besoin, correction : surveillance de l'intervalle QT |
| | 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. Des laxatifs non stimulants doivent être utilisés. |
| | Digitaliques | L'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie favorisent les effets toxiques des digitaliques. Surveillance du potassium, du magnésium plasmatiques et un ECG est recommandé et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement. |
| | Allopurinol | L'association à l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol. |
| amlodipine | Inducteurs du CYP3A4 | Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [hypericum perforatum]). |
| | Inhibiteurs du CYP3A4 | The clinical translation of these PK variations may be more pronounced in the elderly.<br><br>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.Le risque d'hypotension est augmenté chez les patients recevant simultanément de la clarithromycine et de l'amlodipine. Une surveillance étroite des patients est recommandée lorsque l'amlodipine est associée à la clarithromycine. |

| ***Composant*** | ***Interaction connue avec le produit cité*** | ***Autres interactions médicamenteuses*** |
|---|---|---|
| perindopril/ 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 davantage la pression artérielle. |
| perindopril | Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procaïnamide | Une administration concomitante avec des IEC peut entrainer 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 perindopril. |
| | Sympathomimétiques | Les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC. |
| | Or | Des réactions nitritoides (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 traitment concomitant par IEC (dont le perindopril). |
| indapamide | 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. |
| | 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.<br>Une réhydratation doit être envisagée 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 ou warfarine | Dans les études cliniques d'interactions, les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, de la digoxine ou de la warfarine n'ont pas été modifiées par l'amlodipine. |
| | Tacrolimus | Il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant. |
| | Inhibiteurs de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) | Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine étant un inhibiteur faible du CYP3A, elle peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR en cas d'utilisation concomitante. |

| | |
|---|---|
| Ciclosporine | Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0% à 40% en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin. |
| Simvastatine | L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraine 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 Fertilité, 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 n'est pas recommandé 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 perindopril:*

**L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IECA est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).**

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure quant au risque de tératogénicité suite à une exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ; toutefois, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. En cas de désir de grossesse, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par IECA est considérée comme indispensable. Si une grossesse est confirmée, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié.
Une exposition à un IECA pendant le deuxième et le troisième trimestre est connue pour induire une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard dans l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition aux IECA pendant le deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée. Chez les enfants dont les mères ont reçu des IECA, la survenue d'une hypotension doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

*Lié à l'indapamide:*
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesse) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte. 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 thrombocytopénie néonatales ont été rapportés suite à une exposition proche du terme.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

*Lié à l'amlodipine:*
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 n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

*Lié au perindopril:*
En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du perindopril durant l'allaitement, le perindopril n'est pas recommandé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

*Lié à l'indapamide:*
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux dérivés sulfamidés et une hypokaliémie peuvent survenir.
Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.
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.

*Lié à l'amlodipine:*
L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu.

Fertilité:
*Lié au perindopril et à l'indapamide :*
Les études toxicologiques sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez des rats femelles et mâles (voir rubrique 5.3). 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 raportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet éventuel de l'amlodipine sur la fertilité. 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 perindopril 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. La prudence est recommandée en particulier au début du traitement.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le perindopril, l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont les suivants : hypokaliémie, étourdissements, céphalées, paresthésie, somnolence, dysgeusie, déficience visuelle, diplopie, acouphènes, vertiges, palpitations, flush, hypotension (et effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dyspepsie, nausées, vomissements, perturbations du transit intestinal), prurit, rash, rash maculopapuleux, spasmes musculaires, oedème des chevilles, asthénie, oedème et fatigue.

Tableau des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec le perindopril, l'indapamide ou l'amlodipine et classés selon les fréquences suivantes :
Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| **Classification MedDRA Système Organe Classe** | **Effets indésirables** | **Fréquence** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Perindopril** | **Indapamide** | **Amlodipine** |
| **Infections et infestations** | Rhinite | Très rare | - | Peu fréquent |
| Troubles endocriniens | Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) | Rare | - | |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | Eosinophilie | Peu fréquent* | - | - |
| | Agranulocytose (voir rubrique 4.4) | Très rare | Très rare | - |
| | Anémie aplasique | - | Très rare | - |
| | Pancytopénie | 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 |
| **Affections du système immunitaire** | Hypersensibilité | - | Peu fréquent | Très rare |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | Hypokaliémie (voir rubrique 4.4) | - | Fréquent | - |
| | Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5) | Peu fréquent* | - | - |
| | Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) | Peu fréquent* | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Hyponatrémie (voir rubrique 4.4) | Peu fréquent* | Peu fréquent | - |
| | Hypochlorémie | - | Rare | - |
| | Hypomagnésémie | - | Rare | - |
| | Hyperglycémie | - | - | Très rare |
| | Hypercalcémie | - | Très rare | - |
| | | | | |
| **Affections psychiatriques** | Insomnie | - | - | Peu fréquent |
| | Humeur modifiée (dont anxiété) | Peu fréquent | - | Peu fréquent |
| | Dépression | Peu fréquent* | - | Peu fréquent |
| | Troubles du sommeil | Peu fréquent | - | - |
| | Etat confusionnel | Très rare | - | Rare |
| **Affections du système nerveux** | Etourdissements | Fréquent | - | Fréquent |
| | Céphalées | Fréquent | Rare | Fréquent |
| | Paresthésie | Fréquent | Rare | Peu fréquent |
| | Somnolence | Peu fréquent* | - | Fréquent |
| | Hypoesthésie | - | - | Peu fréquent |
| | Dysgueusie | Fréquent | - | Peu fréquent |
| | Tremblements | - | - | Peu fréquent |
| | Syncope | Peu fréquent* | Fréquence indéterminée | Peu fréquent |
| | Hypertonie | - | - | Très rare |
| | Neuropathie périphérique | - | - | Très rare |
| | Trouble extrapyramidal (syndrome extrapyramidal) | - | - | Fréquence indéterminée |
| | Accident vasculaire cérébral, potentiellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) | Très rare | - | - |
| | Possibilité de début d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4) | - | Fréquence indéterminée | - |
| **Affections oculaires** | Troubles de la vision | Fréquent | Fréquence indéterminée | Fréquent |
| | Glaucome aigu à angle fermé | - | Fréquence indéterminée | - |
| | Épanchement choroïdien | - | Fréquence indéterminée | - |
| | Diplopie | - | - | Fréquent |
| | Myopie | - | Fréquence indéterminée | - |
| | Vision trouble | - | Fréquence indéterminée | - |
| **Affections de l'oreille et du labyrinthe** | Acouphènes | Fréquent | - | Peu fréquent |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Vertiges | Fréquent | Rare | - |
| **Affections cardiaques** | Palpitations | Peu fréquent* | - | Fréquent |
| | Tachycardie | Peu fréquent* | - | - |
| | Angine de poitrine (voir rubrique 4.4) | Très rare | - | - |
| | Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) | Très rare | Très rare | Peu fréquent |
| | 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) | - | Fréquence indéterminée | - |
| **Affections vasculaires** | Bouffée congestive | Rare* | - | Fréquent |
| | Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (voir rubrique 4.4) | Fréquent | Très rare | Peu fréquent |
| | Vascularite | Peu fréquent* | | Très rare |
| | Phénomène de Raynaud | Fréquence indéterminée | - | - |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | Toux (voir rubrique 4.4) | Fréquent | - | Peu fréquent |
| | Dyspnée | Fréquent | - | Fréquent |
| | Bronchospasme | Peu fréquent | - | - |
| | Pneumonie à éosinophiles | Très rare | - | - |
| **Affections gastro-intestinales** | Douleurs abdominales | Fréquent | - | Fréquent |
| | Constipation | Fréquent | Rare | Fréquent |
| | Diarrhée | Fréquent | - | Fréquent |
| | Dyspepsie | Fréquent | - | Fréquent |
| | Nausées | Fréquent | Rare | Fréquent |
| | Vomissements | Fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Bouche sèche | Peu fréquent | Rare | Peu fréquent |
| | Modifications du transit intestinal | - | - | Fréquent |
| | Hyperplasie gingivale | - | - | Très rare |
| | Pancréatite | Très rare | Très rare | Très rare |
| | Gastrite | - | - | Très rare |
| **Affections hépatobiliaires** | Hépatite (voir rubrique 4.4) | Très rare | Fréquence indéterminée | Très rare |
| | Jaunisse | - | - | Très rare |
| | Anomalies de la fonction hépatique | - | Très rare | - |
| **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 | Peu fréquent |
| | Angiœdème (voir rubrique 4.4) | Peu fréquent | Très rare | Très rare |
| | Alopécie | - | - | Peu fréquent |
| | Purpura | - | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Décoloration de la peau | - | - | Peu fréquent |
| | Hyperhidrose | Peu fréquent | - | Peu fréquent |
| | Exanthème | - | - | Peu fréquent |
| | Réaction de photosensibilité | Peu fréquent* | Fréquence indéterminée (voir rubrique 4.4) | Très rare |
| | Aggravation d'un psoriasis | Rare | - | - |
| | Pemphigoïde | Peu fréquent* | - | - |
| | Erythème multiforme | Très rare | - | Très rare |
| | Syndrome de Stevens-Johnson | - | Très rare | Très rare |
| | Dermatite exfoliatrice | - | - | Très rare |
| | Nécrolyse épidermique toxique | - | Très rare | Fréquence indéterminée |
| | Œdème de Quincke | - | - | Très rare |
| | | | | |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | Contractures musculaires | Fréquent | Fréquence indéterminée | Fréquent |
| | Gonflement des chevilles | - | - | Fréquent |
| | Arthralgie | Peu fréquent* | - | Peu fréquent |
| | Faiblesse musculaire | - | Fréquence indéterminée | - |
| | Myalgie | Peu fréquent* | Fréquence indéterminée | Peu fréquent |
| | Rhabdomyolyse | - | Fréquence indéterminée | - |
| | Dorsalgie | - | - | Peu fréquent |
| | Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé préexistant | - | Fréquence indéterminée | - |
| **Affections rénales et urinaires** | Trouble mictionnel | - | - | Peu fréquent |
| | Nycturie | - | - | Peu fréquent |
| | Pollakiurie | - | - | Peu fréquent |
| | Anurie/oligurie | Rare* | - | - |
| | Insuffisance rénale aigüe | Rare | | - |
| | Insuffisance rénale | Peu fréquent | Très rare | |
| **Affections des organes de reproduction et du sein** | Dysfonction érectile | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Gynécomastie | - | - | Peu fréquent |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | Asthénie | Fréquent | - | Fréquent |
| | Fatigue | - | Rare | Fréquent |
| | Œdème | - | - | Très fréquent |
| | Douleur thoracique | Peu fréquent* | - | Peu fréquent |
| | Douleur | - | - | Peu fréquent |
| | Malaise | Peu fréquent* | - | Peu fréquent |
| | Œdème périphérique | Peu fréquent* | - | - |
| | Pyrexie | Peu fréquent* | - | - |
| **Investigations** | Augmentation dupoids | - | - | Peu fréquent |
| | Diminution du poids | - | - | Peu fréquent |
| | Augmentation de l'urée sanguine | Peu fréquent* | - | - |
| | Augmentation de la créatininémie | Peu fréquent* | - | - |
| | Elévation de la bilirubine sérique | Rare | - | - |
| | Elévation des enzymes hépatiques | Rare | Fréquence indéterminée | Très rare |
| | Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4) | Très rare | - | - |
| | Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5) | - | Fréquence indéterminée | - |
| | Elévation de la glycémie | - | Fréquence indéterminée | - |
| | Elévation de l'uricémie | - | Fréquence indéterminée | - |
| **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** | Chutes | Peu fréquent* | - | - |

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

Description de certains effets indésirables :
Au cours des études de phase II et III comparant l'indapamide 1,5mg et 2,5mg, l'analyse de la kaliémie a montré un effet dose-dépendant de l'indapamide :
- Indapamide 1,5mg : Une kaliémie <3,4 mmol/l a été observé chez 10 % des patients et <3,2 mmol/l chez 4 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observé chez 25 % des patients et < 3,2 mmol/l chez 10 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,41 mmol/l.

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 :

**Belgique**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

**Luxembourg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

## 4.9 Surdosage

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

*Concernant l'association perindopril/indapamide*
Symptômes
Pour l'association perindopril/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.

*Traitement*
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 abaissée, et au besoin par une perfusion IV de solution isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique.
Le perindoprilate, forme active du perindopril, est dialysable (voir rubrique 5.2).

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

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

Traitement
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 est une association de trois antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez le patient hypertendu. Le perindopril 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 des composants pris séparément. De plus, l'association perindopril/indapamide induit un effet synergique de l'activité antihypertensives des deux composants.

Mécanisme d'action

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

Il en résulte:

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élevation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur le lit vasculaire du muscle et du rein, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

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

Perindopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le perindoprilate. Les autres métabolites étant inactifs.
Perindopril 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. L'indapamide inhibe 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 Perindopril/indapamide:*
Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, l'association perindopril/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 perindopril et d'indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administrés seuls.

*Liés à perindopril:*
Perindopril 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.
Perindopril est pourvu de propriétés vasodilatatrices et restauratrices des qualités élastiques des gros troncs artériels, corrige les modifications histomorphométriques des artères périphériques 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 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 ou variante).

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne d'amlodipine permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle, en position couchée ou debout pendant 24 heures. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

L'amlopidine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements des lipides plasmatiques, ce qui 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 perindopril/indapamide:*
PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec contrôle actif a évalué par échocardiographie les effets de l'association perindopril/indapamide sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) comparativement à l'énalapril en monothérapie.
Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus avec HVG (définie par un index de masse ventriculaire gauche (IMVG) > 120 g/m2 chez l'homme et > 100 g/m2 chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour un an de traitement : perindopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de perindopril 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 perindopril tert-butylamine 8 mg (soit 10 mg de perindopril arginine)/indapamide 2,5 mg ou énalapril 40 mg en une prise par jour. Seuls 34% des sujets sont restés traités avec perindopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de perindopril 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 perindopril/indapamide (-10,1 g/m2) que dans le groupe énalapril (-1,1 g/m2) dans la population totale des patients randomisés. La différence de variation de l'IMVG entre les deux groupes était de -8,3 g/m2 (IC95% (-11,5, -5,0), p < 0,0001).
Un effet plus important sur l'IMVG a été obtenu à des doses de perindopril/indapamide plus élevées que celles approuvées pour perindopril 2,5mg/indapamide 0,625mg et perindopril 5 mg/indapamide 1,25 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 perindopril/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 perindopril/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 [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation design -étude prospective, randomisée, ouverte, avec évaluation en aveugle]) sur les évènements macrovasculaires ou microvasculaires chez les patients diabétiques de type 2.
Le critère de jugement principal représentait un composite des évènements 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$^2$, 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 perindopril/indapamide en ouvert et un traitement hypoglycémiant habituel, les patients ont été randomisés au placebo (n=5571) ou à l'association perindopril/indapamide (n=5569).

Après une période de suivi moyenne de 4,3 ans, le traitement basé sur le perindopril/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 perindopril/ indapamide par rapport au groupe placebo.

Dans le sous-groupe d'intérêt des patients hypertendus, une diminution du risque relatif de 9 % des évènements majeurs combinés micro et macrovasculaires a été observée dans le groupe perindopril/ 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 évènements rénaux totaux (IC 95 % [0,73 ;0,87], p<0,001) a également été notée dans le groupe perindopril/ 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 durée 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 électrocardiogramme 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'amlopidine 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'amlopidine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,96 ; IC à 95 % [0,89 à 1,02] ; p = 0,20.

*Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)*
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

*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 perindopril/indapamide et d'amlodipine ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques comparativement à leur administration séparée.

*Liées au perindopril:*

Absorption et biodisponibilité
Après administration orale, l'absorption de perindopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure (Perindopril est une prodrogue et le périndropilate est son métabolite actif). La demi-vie plasmatique de perindopril est de 1 heure. La prise d'aliments diminuant la transformation en perindoprilate, et donc sa biodisponibilité, perindopril arginine 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 perindoprilate. La liaison du perindoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle est concentration-dépendante.

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

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

Linéarité/non-linéarité
Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de perindopril et son exposition plasmatique.

Populations spécifiques

- Sujet âgé : L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques ou rénaux.
- Insuffisance rénale : 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 perindoprilate est de 70 mL/min.
- Pour les patients atteints de cirrhose : Les cinétiques de perindopril sont modifiées, la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de perindoprilate 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 de l'amlodipine 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

*Perindopril:*
Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de perindopril (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 tératogénicité.
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 carcinogénicité 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 carcigénicité de l'indapamide sont négatifs.
Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'embryotoxicité ou de tératogénicité chez le rat, la souris et le lapin.
La fécondité n'a subi aucun effet, que ce soit chez le rat mâle ou femelle.

*Perindopril/indapamide:*
L'association perindopril/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 perindopril).
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 perindopril et l'indapamide n'ont pas démontré de potentiel génotoxique, carcinogène 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 fertilité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m2). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle 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 spermatides matures et de cellules de Sertoli.
Des rats et des souris ayant reçu l'amlopidine dans leur alimentation 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 signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, similaire à, et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m2) 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 prégélatinisé 10 %,
Cellulose microcristalline (E460),
Croscarmellose sodique (E468),
Stéarate de magnésium (E572),
Silice colloïdale anhydre,
Amidon prégélatinisé.

*Pelliculage :*
Glycérol (E422),
Hypromellose 6mPa.s (E464),
Macrogol 6000,
Stéarate de magnésium (E572),
Dioxide de titane (E 171).

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

3 ans
Pour le pilulier de 28 et 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

10, 28 ou 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 dessiccant.

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

Boîtes de 10, 28, 30, 60 (2 piluliers de 30), 84 (3 piluliers de 24), 90 (3 piluliers de 30), 100, 120 comprimés (4 piluliers de 30 comprimés), 500 comprimés (5 piluliers de 100).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Servier Benelux S.A.
Chaussée de Mons 1424
1070 Bruxelles
Belgique

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

Belgique
TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 5 mg: BE448657
TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 10 mg: BE448666
TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 5 mg: BE448675
TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 10 mg: BE448684

Luxembourg
TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 5 mg
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2014060175
Numéro national 30 comprimés : 0753002
Numéro national 90 comprimés : 0753033

TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 10 mg
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2014060176
Numéro national 30 comprimés : 0753064
Numéro national 90 comprimés : 0753081

TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 5 mg
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2014060177
Numéro national 30 comprimés : 0753114
Numéro national 90 comprimés : 0753131

TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 10 mg
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2014060178
Numéro national 30 comprimés : 0753162
Numéro national 90 comprimés : 0753193

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

Date de première autorisation : 06/02/2014
Date de renouvellement de l'autorisation: 31/03/2019

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

**03/2026**