ANSM - Mis à jour le : 31/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NATRIXAM 1,5 mg/10 mg, comprimé à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Indapamide..... 1,5 mg
Amlodipine..... 10 mg
Sous forme de bésilate d'amlodipine..... 13,87 mg

Pour un comprimé

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 104,5 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée.

Comprimé rose, rond, pelliculé, bicouche, à libération modifiée de 9 mm de diamètre gravé avec sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NATRIXAM est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé par jour en une seule prise, de préférence le matin. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être croqué.

L'association fixe n'est pas adaptée pour l'initiation du traitement.

Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque substance prise séparément.

Populations spéciales

Population pédiatrique

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

Aucune donnée n'est disponible.

Patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.3 et 4.4)

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

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Sujet âgé (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Les patients âgés peuvent être traités par NATRIXAM selon leur fonction rénale.

Patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4)

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

Les posologies recommandées d'amlodipine ne sont pas établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, donc la dose doit être choisie avec précaution et le traitement doit être instauré à la dose la plus faible (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres sulfamides, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- Encéphalopathie hépatique ou insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.
- Hypotension sévère.
- Etat de choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstacle sur la voie d'éjection du ventricule gauche (ex : sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Encéphalopathie hépatique :

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques apparentés aux thiazidiques peuvent induire, particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique, une encéphalopathie hépatique pouvant évoluer vers un coma hépatique. Dans ce cas, en raison de la présence d'indapamide, l'administration de NATRIXAM doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité :

Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité apparaît durant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si une nouvelle administration du diurétique s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

Précautions d'emploi

Patients présentant une crise hypertensive :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine dans la crise hypertensive n'ont pas été établies.

Equilibre hydro-électrolytique :

- Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent chez les sujets âgés et les 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 le degré de cet effet sont faibles.

- Kaliémie

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 prévenu dans certaines populations à haut risque représentées par les sujets âgés, les dénutris et/ou les polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets présentant un intervalle QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.

Dans tous ces 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 la mise en route du traitement.

La constatation d'une hypokaliémie 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.

- 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).

- 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. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie :

En raison de la présence d'indapamide, il est important de contrôler la glycémie chez les diabétiques, notamment en présence d'une hypokaliémie.

Patients présentant une insuffisance cardiaque :

Les patients présentant une insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude long-terme contrôlée versus placebo chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (des classes NYHA III et IV) l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo.

Les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et la mortalité.

Fonction rénale :

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 en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter 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 chez les patients présentant une insuffisance rénale à des doses normales. Les changements des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

L'effet de l'association NATRIXAM n'a pas été testé chez l'insuffisant rénal. Dans l'insuffisance rénale, les doses de NATRIXAM doivent être identiques à celles de chaque substance prise séparément.

Acide urique :

En raison de la présence d'indapamide, la tendance aux crises de goutte peut être augmentée chez les patients hyperuricémiques.

Fonction hépatique :

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les recommandations posologiques n'ont pas été établies, par conséquent l'amlodipine devra être instaurée à la dose efficace la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'instauration du traitement que lors de l'augmentation de la dose.

L'effet de l'association NATRIXAM n'a pas été testé chez l'insuffisant hépatique. Compte-tenu de l'effet de l'indapamide et de l'amlodipine, NATRIXAM est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et une attention doit être portée aux patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.

***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 aiguë 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.

Patients âgés :

Les patients âgés peuvent être traités par NATRIXAM selon leur fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Teneur en sodium :

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

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

LIEES A L’INDAPAMIDE

Associations déconseillées

- **Lithium**

Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Cependant, si l'usage des diurétiques est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie et une adaptation de la posologie sont requises.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

- **Médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que, sans s’y limiter :**
  - Antiarythmiques de classe Ia (ex : quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
  - Antiarythmiques de classe III (ex : amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide, brétylium).
  - Quelques antipsychotiques :

    Phénothiazines (ex : chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine).

    Benzamides (ex : amisulpiride, sulpiride, sultopride, tiapride).

    Butyrophénones (ex : dropéridol, halopéridol).

Autres antipsychotiques (ex : pimozide),

Autres substances (ex : bépridil, cisapride, diphemanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénadine).

Augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, en particulier de torsades de pointe (l'hypokaliémie est un facteur de risque).

L'hypokaliémie doit être surveillée et corrigée si nécessaire, avant d'introduire cette association. L'état clinique, les électrolytes plasmatiques et l'ECG sont à surveiller.

Utiliser des substances ne présentant pas de risques de torsades de pointe en présence d'une hypokaliémie.

- **A.I.N.S. (voie générale), incluant les inhibiteurs sélectifs des COX-2, l'acide acétylsalicylique à forte dose (? 3 g/jour)**

Diminution possible de l'effet antihypertenseur de l'indapamide.

Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire). Hydrater le patient ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (I.E.C.)**

Risque d'hypotension artérielle soudaine et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion sodée pré-existante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).

Dans l'hypertension essentielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique 3 jours avant le début du traitement par l'I.E.C. et ensuite réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire,
- soit administrer des doses initiales faibles de l'I.E.C. et augmenter progressivement.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive, commencer par une dose très faible d'I.E.C. éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de la créatininémie) au cours des premières semaines du traitement par l'I.E.C.

- **Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), 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 thérapeutique digitalique concomitante. Utiliser des laxatifs non stimulants.

- **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, adapter le traitement.

- **Baclofène**

Majoration de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le patient, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Allopurinol**

L’association à l’indapamide peut augmenter l’incidence de réactions d’hypersensibilité à l’allopurinol.

Associations à prendre en compte

- **Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamtérène)**

Dans le cas d’une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d’une hypokaliémie ou d’une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou un diabète) n’est pas à exclure. La kaliémie et l’ECG doivent être surveillés et, s’il y a lieu, reconsidérer le traitement.

- **Metformine**

Risque majoré de survenue d’une acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l’association avec les diurétiques et plus spécialement avec les diurétiques de l'anse.
Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmoles/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmoles/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.
Réhydratation avant administration du produit iodé.

- **Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques**

Effet antihypertenseur et risque majoré d'hypotension orthostatique (effet additif).

- **Calcium (sels de)**

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

- **Ciclosporine, Tacrolimus**

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

- **Corticoïdes, tétracosactide (voie générale)**

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

LIEES A L’AMLODIPINE

Dantrolène (perfusion) : Chez l’animal, des cas de fibrillation ventriculaire et de collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l’administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. Compte tenu du risque d’hyperkaliémie, il est recommandé d’éviter l’administration concomitante d’inhibiteurs calciques comme l’amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge

de l’hyperthermie maligne.

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

Inhibiteurs du CYP3A4 : l’utilisation concomitante d’amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l’érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut entraîner 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 de la dose 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 clarythromycine.

Inducteurs du CYP3A4 : Lors de la co-administration d’inducteurs connus de CYP3A4, la concentration plasmatique de l’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, la rifampicine et le millepertuis [*hypericum perforatum]*).

Effets de l’amlodipine sur d’autres médicaments :

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

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

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 la cible mécanique de la rapamycine (mTOR) : Les inhibiteurs de mTOR tels que le sirolimus, le temsirolimus et l’éverolimus sont des substrats du CYP3A. L’amlodipine est un faible inhibiteur du CYP3A4. En cas d’utilisation concomitante avec les inhibiteurs de mTOR, l’amlodipine peut augmenter l’exposition aux inhibiteurs de mTOR.

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 : La co-administration de doses répétées de 10 mg d’amlodipine et de 80 mg de simvastatine a provoqué une augmentation de l’exposition à la simvastatine de 77% par rapport à l’administration de simvastatine seule. Limiter la posologie de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients prenant de l’amlodipine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Compte-tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l’association sur la grossesse et l’allaitement :

NATRIXAM est déconseillé durant la grossesse.

NATRIXAM n’est pas recommandé durant l’allaitement.

Grossesse

LIE A L'INDAPAMIDE

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte. Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques lors du 3ème trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel ainsi que le débit sanguin utéro-placentaire. Il peut en résulter une ischémie fœto-placentaire et un retard de la croissance intra-utérine. Par ailleurs, de rares cas d'hypoglycémies et de thrombocytopénies chez des nouveau-nés ont été rapportés lors d'expositions proches 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).

LIE A L'AMLODIPINE

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

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

Allaitement

LIE A 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 nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'indapamide est structurellement très proche des diurétiques thiazidiques qui ont été associés lors de l'allaitement, à une diminution, voire à l'arrêt de la lactation.

LIE A L'AMLODIPINE

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de la 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 le nourrisson est inconnu.

Fertilité

LIE A L'INDAPAMIDE

Les études de toxicité sur la reproduction chez les rats, mâles et femelles, n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fertilité n'est attendu chez l'Homme.

LIE A L'AMLODIPINE

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la 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

NATRIXAM a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

- L'indapamide ne modifie pas la vigilance mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en

début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur. Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

• 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 ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont l'hypokaliémie, la somnolence, des sensations vertigineuses, des céphalées, des troubles de la vision, la diplopie, des palpitations, des bouffées vasomotrices, la dyspnée, des douleurs abdominales, des nausées, la dyspepsie, des perturbations du transit intestinal, la diarrhée, la constipation, des éruptions maculopapuleuses, des œdèmes des chevilles, des spasmes musculaires, des œdèmes, de la fatigue et de l'asthénie.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par l'indapamide et l'amlodipine 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) ; indéterminé (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

MedDRA Système-organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Indapamide	Amlodipine
Infections et infestations	Rhinite	-	Peu fréquent
Affections du système sanguin et lymphatique	Leucopénie	Très rare	Très rare
	Thrombocytopénie	Très rare	Très rare
	Agranulocytose	Très rare	-
	Anémie aplasique	Très rare	-
	Anémie hémolytique	Très rare	-
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	-	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Fréquent	-
	Hyperglycémie	-	Très rare
	Hypercalcémie	Très rare	-
	Hyponatrémie avec hypovolémie*	Peu fréquent	-
	Hypochlorémie	Rare	-
	Hypomagnésémie	Rare	-
Affections psychiatriques	Insomnie	-	Peu fréquent

MedDRA Système-organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Indapamide	Amlodipine
	Humeur modifiée (y compris anxiété)	-	Peu fréquent
	Dépression	-	Peu fréquent
	Etat confusionnel	-	Rare
Affections du système nerveux	Somnolence	-	Fréquent (en particulier en début de traitement)
	Etourdissements	-	Fréquent (en particulier en début de traitement)
	Céphalées	Rare	Fréquent (en particulier en début de traitement)
	Tremblement	-	Peu fréquent
	Dysgueusie	-	Peu fréquent
	Syncope	Indéterminé	Peu fréquent
	Hypoesthésie	-	Peu fréquent
	Paresthésie	Rare	Peu fréquent
	Hypertonie	-	Très rare
	Neuropathie périphérique	-	Très rare
	Troubles extrapyramidaux (syndrome extrapyramidal)	-	Indéterminé
	Possibilité de début d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique	indéterminé (voir rubriques 4.3 et 4.4)	-
Affections oculaires	Troubles de la vision	Indéterminé	Fréquent
	Diplopie	-	Fréquent
	Myopie	Indéterminé	-
	Glaucome aigu à angle fermé	Indéterminée	-
	Épanchement choroïdien	Indéterminée	-
	Vision trouble	Indéterminé	-

MedDRA Système-organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Indapamide	**Amlodipine**
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	-	Peu fréquent
	Vertige	Rare	-
Affections cardiaques	Palpitations	-	Fréquent
	Infarctus du myocarde	-	Très rare
	Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Peu fréquent
	Torsade de pointes (potentiellement fatale)	Indéterminée (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-
Affections vasculaires	Bouffée congestive	-	Fréquent
	Hypotension	Très rare	Peu fréquent
	Vascularite	-	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	-	Fréquent
	Toux	-	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	-	Fréquent
	Nausées	Rare	Fréquent
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dyspepsie	-	Fréquent
	Modification du transit intestinal	-	Fréquent
	Bouche sèche	Rare	Peu fréquent
	Pancréatite	Très rare	Très rare
	Gastrite	-	Très rare
	Hypertrophie gingivale	-	Très rare
	Diarrhée	-	Fréquent
	Constipation	Rare	Fréquent
Affections hépato-biliaires	Hépatite	Indéterminé	Très rare
	Ictère	-	Très rare

MedDRA Système-organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Indapamide	Amlodipine
Fonction hépatique altérée	Très rare	-	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Eruptions maculopapuleuses	Fréquent	-
	Purpura	Peu fréquent	Peu fréquent
	Alopécie	-	Peu fréquent
	Altération de la couleur cutanée	-	Peu fréquent
	Hyperhidrose	-	Peu fréquent
	Prurit	-	Peu fréquent
	Rash	-	Peu fréquent
	Exanthème	-	Peu fréquent
	Angioedème	Très rare	Très rare
	Urticaire	Très rare	Peu fréquent
	Nécrolyse épidermique toxique	Très rare	Indéterminé
	Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare	Très rare
	Erythème multiforme	-	Très rare
	Dermatite exfoliatrice	-	Très rare
	Œdème de Quincke	-	Très rare
	Photosensibilité	Des cas de réactions de photosensibilités ont été rapportés (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections musculo-squelettiques, et systémiques	Gonflement des chevilles	-	Fréquent
	Arthralgie	-	Peu fréquent
	Myalgie	Indéterminée	Peu fréquent
	Contractures musculaires	Indéterminée	Fréquent
	Faiblesse musculaire	Indéterminée	-
	Rhabdomyolyse	Indéterminée	-
	Dorsalgie	-	Peu fréquent
	Possibilité d’une aggravation d’un lupus érythémateux disséminé préexistant	Indéterminé	-
Affections du rein et des voies urinaires	Trouble mictionnel	-	Peu fréquent
	Nycturie	-	Peu fréquent
	Pollakiurie	-	Peu fréquent

MedDRA Système-organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Indapamide	Amlodipine
Insuffisance rénale	Très rare	-	
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie	-	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes	-	Très fréquent
	Fatigue	Rare	Fréquent
	Douleurs thoraciques	-	Peu fréquent
	Asthénie	-	Fréquent
	Douleurs	-	Peu fréquent
	Malaise	-	Peu fréquent
Investigations	Augmentation du poids	-	Peu fréquent
	Diminution du poids	-	Peu fréquent
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	Indéterminé (voir les rubriques 4.4 et 4.5)	-
	Elévation de la glycémie	Indéterminé. L'emploi de ces diurétiques sera soigneusement mesuré chez les sujets goutteux ou diabétiques.	-
	Elévation de l'uricémie	Indéterminé L'emploi de ces diurétiques sera soigneusement mesuré chez les sujets goutteux ou diabétiques.	-
	Elévation des enzymes hépatiques	Indéterminé	Très rare**

* responsable d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlorure peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

** évoquant généralement une cholestase.

Description de certains effets indésirables

Au cours des études de phase II et III comparant l'indapamide 1,5 mg et 2,5 mg, l'analyse de la kaliémie a montré un effet dose-dépendant de l'indapamide :

- Indapamide 1,5 mg : Une kaliémie 3,4 mmol/l a été observée 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 observée 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Il n'y a pas d'information concernant le surdosage de NATRIXAM chez l'Homme.

Concernant l'indapamide :

Symptômes

L'indapamide n'a pas montré de toxicité jusqu'à 40 mg soit 27 fois la dose thérapeutique.

Les signes d'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

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 hydro-électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

Concernant l'amlodipine :

Chez l'Homme, l'expérience en matière de surdosage intentionnel est limitée.

Symptômes

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et une éventuelle tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées pouvant conduire jusqu'à un choc entraînant le décès, ont été rapportées.

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

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage à l'amlodipine nécessite un soutien cardio-vasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une surélévation des membres et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile 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 de 10 mg d'amlodipine 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 calciques et diurétiques, Code ATC : C08GA02

Mécanisme d'action

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

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et inhibe l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Les études de phases II et III ont montré, pour l'indapamide en monothérapie, un effet antihypertenseur se prolongeant pendant 24 heures. Il apparaît à des doses auxquelles ses propriétés diurétiques sont faibles.

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

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'amlodipine n'entraîne pas d'effets métaboliques indésirables et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques, ce qui convient à l'utilisation chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Efficacité et sécurité clinique

L’effet de NATRIXAM sur la morbidité et la mortalité n’a pas été établi.

Concernant l’amlodipine, une étude randomisée en double aveugle de morbi-mortalité appelée the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a été réalisée pour comparer les effets de nouvelles substances : l’amlodipine 2,5-10 mg/j (inhibiteur calcique) ou du lisinopril 10-40 mg/j (inhibiteur de l’enzyme de conversion) en traitement de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/j, chez des patients présentant une hypertension artérielle 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 avaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire incluant un antécédent d’infarctus du myocarde ou d’accident vasculaire cérébral (> 6 mois avant l’inclusion) ou d’une autre maladie cardiovasculaire liée à l’athérosclérose (51,5 % au total), un diabète de type 2 (36,1 %), un HDL-C 35 mg/dl (11,6 %), une hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), un tabagisme (21,9 %). Le critère principal était une composante de décès d’origine coronaire ou d’infarctus du myocarde non fatal.

L’étude n’a pas montré de différence significative sur le critère principal entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone : RR 0,98 (95% IC (0,90-1,07) p=0.65). Parmi les critères secondaires, l’incidence d’insuffisance cardiaque (composant d’un critère composite cardiovasculaire combiné) a été significativement supérieure dans le groupe amlodipine, par rapport au groupe chlorthalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (95% IC [1,25-1,52] p0.001)). Toutefois, il n’a pas été montré de différence significative sur la mortalité toute cause entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone, RR 0,96 (95% IC [0,89-1,02] p=0,20).

Population pédiatrique

Il n’existe pas de donnée disponible concernant l’utilisation de NATRIXAM chez les enfants.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La co-administration d’indapamide et d’amlodipine ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de ces substances en comparaison à leur prise séparée.

Indapamide

L’indapamide 1,5 mg est présenté sous une forme galénique à libération modifiée, grâce à un système matriciel avec dispersion du principe actif au sein d'un support qui permet une libération ralentie d’indapamide.

Absorption

La fraction libérée d’indapamide est rapidement et totalement absorbée par le tractus digestif.

La prise de nourriture augmente légèrement la vitesse d'absorption mais n'a pas d'influence sur la quantité de produit absorbée.

Le pic plasmatique après administration unique est atteint 12 heures environ après la prise. La répétition des prises permet de limiter les variations des concentrations sanguines entre deux prises.

Il existe une variabilité intra-individuelle.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures).

L'état d'équilibre est atteint après 7 jours.

Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation.

Elimination

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

Populations à haut risque

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

Amlodipine

L'amlodipine est présentée sous une forme galénique à libération immédiate.

Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée avec un pic plasmatique entre 6 et 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21l/kg. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est approximativement liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliment.

Biotransformation / élimination

La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 35 à 50 heures et permet une prise unique quotidienne. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs avec 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les sujets présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une 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%.

Utilisation chez les patients âgés

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine à tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive a été conforme aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

5.3. Données de sécurité préclinique

NATRIXAM n'a pas été étudié dans des études non-cliniques.

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 aigüe 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 carcinogénicité 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 fertilité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

Amlodipine

Reprotoxicité :

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

Altération de la fertilité :

Il n'a été observé aucun effet sur la fertilité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours, et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'Homme de 10mg sur une base en mg/m^2).

Dans une autre étude menée chez le rat, dans laquelle des rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'Homme sur une base en mg/kg, il a été observé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène :

Les rats et les souris traités par de l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0.5 ; 1.25 et 2.5 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m2) a été proche de la dose maximale tolérée pour les souris mais pas pour les rats.

Les 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 : hypromellose (E464), lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E572), povidone (E1201), silice colloïdale anhydre, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), amidon de maïs prégélatinisé.

Pelliculage : glycérol (E422), hypromellose (E464), oxyde de fer rouge (E172), macrogol 6000, stéarate de magnésium (E572), dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/Aluminium : boites de 1x15 (15) comprimés, 2x15 (30) comprimés, 4x15 (60) comprimés, 6x15 (90) comprimés, 7x14 (98) comprimés.

Pilulier en polyéthylène à haute densité avec un bouchon vissable et inviolable en polypropylène : boites de 1x100 (100) comprimés, 5x100 (500) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LES LABORATOIRES SERVIER
50, RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX

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

- 34009 275 982 9 6 : 15 comprimés sous plaquette (PVC/aluminium)
- 34009 275 983 5 7 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/aluminium)
- 34009 275 984 1 8 : 60 comprimés sous plaquette (PVC/aluminium)
- 34009 275 985 8 6 : 90 comprimés sous plaquette (PVC/aluminium)
- 34009 585 690 6 7 : 100 comprimés en pilulier (PEHD)
- 34009 585 691 2 8 : 500 comprimés en pilulier (PEHD)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I