

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPRO-INDAPAMIDE

(Comprimés d'indapamide, USP)

1,25 mg et 2,5 mg

Diurétique/Antihypertenseur

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision:
Le 19 juin 2013

Numéro de contrôle : 165142

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPRO-INDAPAMIDE
(Comprimés d'indapamide USP)
1,25 mg, 2,5 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Diurétique/ Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

PRO-INDAPAMIDE (indapamide) est un diurétique antihypertenseur. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'indapamide n'est pas totalement connu mais pourrait à la fois impliquer un mécanisme rénal et un mécanisme extrarénal. Le site d'action rénal est la partie proximale du tube distal et la partie ascendante de l'anse de Henlé. L'excrétion des ions sodium et chlorure est pratiquement équivalente. L'apport accru de sodium au site d'échange du tube distal entraîne une excrétion accrue de potassium et de l'hypokaliémie.

L'indapamide est rapidement et complètement absorbé après administration orale. Des concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. L'indapamide se concentre au niveau des érythrocytes et est lié à 79 % aux protéines plasmatiques et érythrocytes.

Il est absorbé par la paroi vasculaire des muscles lisses grâce à sa forte liposolubilité. Soixante-dix pour cent d'une dose orale unique sont éliminés au niveau rénal et 23 pour cent au niveau gastro-intestinal. L'indapamide est largement métabolisé, le produit inchangé représentant environ 5 pour cent de la dose totale retrouvée dans les urines 48 heures après administration. L'élimination de l'indapamide du plasma est biphasique avec des demi-vies respectives de 14 et 25 heures.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude à dose unique par voie orale de biodisponibilité comparative des comprimés de l'indapamide à 2,5 mg a été effectuée. Les données pharmacocinétiques et de biodisponibilité ont été mesurées chez 24 volontaires à jeun. Les résultats peuvent être résumés comme suit:

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Indapamide (1 x 2,5 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASUC _{0-72h} (ng•h/ml)	1833,13 1887,55 (24,4)	1785,41 1841,17 (25,5)	103	99 - 106
ASC ₄ (ng•h/ml)	2025,27 2080,42 (23,5)	1977,42 2034,35 (24,3)	102	99 - 106
C _{max} (ng/ml)	123,50 126,89 (25,1)	100,63 102,70 (22,1)	123	
T _{MAX} ‡ (h)	1,40 (61,2)	1,79 (37,0)		
T _{1/2el} ‡ (h)	15,27 (21,7)	15,65 (24,4)		

* Comprimés de PRO-INDAPAMIDE à 2,5 mg (Pro Doc Ltée)

† Comprimés de LOZIDE à 2,5 mg (Servier Canada inc)

‡ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PRO-INDAPAMIDE (indapamide) est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Il peut être utilisé seul dans le traitement de l'hypertension légère à modérée. Comme les autres diurétiques, l'indapamide est habituellement utilisé en traitement de première intention, en association à d'autres médicaments.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'indapamide, aux autres sulfamides ou à l'un des excipients du produit,
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- Encéphalopathie hépatique ou d'une insuffisance hépatique grave,
- Hypokaliémie,
- En association avec des médicaments non antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointes,
- Pendant l'allaitement.

MISES EN GARDE

Les modifications électrolytiques observées avec PRO-INDAPAMIDE peuvent s'avérer graves. La dose maximale recommandée de 2,5 mg par jour ne doit pas être dépassée.

L'hypokaliémie peut survenir à toutes les doses et entraîner faiblesse, crampes et dysrythmies cardiaques. L'hypokaliémie est particulièrement dangereuse chez les patients sous digitaliques, et des arythmies cardiaques dangereuses ou mortelles peuvent être aggravées.

L'hypokaliémie survient fréquemment avec les diurétiques; le suivi des électrolytes est essentiel, particulièrement chez les patients pouvant être plus sujets aux hypokaliémies, comme les patients présentant des arythmies cardiaques ou ceux recevant un traitement concomitant par glucosides cardiotoniques.

Les patients atteints d'insuffisance rénale recevant PRO-INDAPAMIDE doivent être suivis attentivement. Le diurétique doit être interrompu en cas d'augmentation de l'azotémie et de l'oligurie pendant le traitement.

Une hyperuricémie peut survenir au cours de l'administration de PRO-INDAPAMIDE. De rares cas de goutte ont été rapportés. Il convient de surveiller les concentrations sanguines d'acide urique, en particulier chez les patients ayant des antécédents de goutte, qui doivent continuer à recevoir un traitement approprié.

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

Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir Réactions indésirables). Si une réaction de photosensibilité apparaît pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. Si une nouvelle administration du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

En raison de la présence de lactose, les patients présentant une galactosémie congénitale rare, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce traitement.

PRÉCAUTIONS

Les patients recevant de l'indapamide doivent être suivis attentivement et les électrolytes sériques déterminés de façon à déceler les signes et symptômes d'un déséquilibre hydro-électrolytique (hyponatrémie, hypochlorémie et hypokaliémie). L'azotémie, l'uricémie et la glycémie doivent aussi être suivies pendant le traitement. L'hypokaliémie, rencontrée avec la plupart des diurétiques, est plus fréquente en cas de prise concomitante d'un stéroïde ou d'ACTH et d'un apport inadéquat en électrolytes. Il convient de mesurer la kaliémie à intervalles réguliers et d'administrer des suppléments de potassium si nécessaire (voir MISES EN GARDE).

Les signes d'un déséquilibre électrolytique sont: sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements, tachycardie et modifications de l'ECG.

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à haut risque représentées par les sujets âgés, dénutris et/ou prenant plusieurs médicaments, les patients cirrhotiques avec œdème et ascite, les patients souffrant d'une maladie coronarienne ou d'une insuffisance cardiaque. Dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des préparations digitales et les risques d'arythmies.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogène. L'hypokaliémie, tout comme la bradycardie, devient alors un facteur prédisposant à la survenue d'arythmies graves, en particulier de *torsades de pointes*, potentiellement mortelles.

Dans tous les cas mentionnés précédemment, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la première semaine qui suit la mise en route du traitement. La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.

La concentration plasmatique de sodium doit être évaluée avant l'amorce du traitement, puis à intervalles réguliers. Tout traitement diurétique peut provoquer une hyponatrémie, parfois avec

des conséquences très graves. La baisse de la concentration de sodium pouvant être asymptomatique au début, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent chez les personnes âgées ou atteintes d'une cirrhose.

Les diurétiques qui s'apparentent à l'indapamide sur le plan pharmacologique diminuent l'excrétion du calcium. Cela dit, au terme d'un traitement de 6 à 8 semaines par l'indapamide à la dose de 1,25 mg et dans les études au long cours menées auprès de patients hypertendus soumis à des doses supérieures d'indapamide, les concentrations sériques de calcium n'avaient augmenté que légèrement avec l'indapamide.

Un traitement prolongé par des agents pharmacologiquement apparentés à l'indapamide peut, à de rares occasions, être associé à une hypercalcémie et à une hypophosphatémie secondaires à des modifications physiologiques de la glande parathyroïde. Cependant, les complications courantes de l'hyperparathyroïdie telles que la lithiase rénale, la résorption osseuse et l'ulcération gastroduodénale n'ont pas été observées. La présence d'une hypercalcémie franche pourrait être attribuable à une hyperparathyroïdie préexistante non diagnostiquée.

Il faut cesser le traitement avant de procéder aux épreuves de fonction parathyroïdienne. À l'instar des thiazides, l'indapamide peut abaisser les concentrations sériques d'iode lié aux protéines en l'absence de signes de perturbation thyroïdienne.

L'effet antihypertensif du médicament peut être accru chez le patient ayant subi une sympathectomie.

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatinine plasmatique inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 $\mu\text{mol/l}$ pour un adulte) mais sont inefficaces quand la clairance à la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Chez le sujet âgé, la valeur de la créatinine plasmatique 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 créatinine plasmatique. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez les sujets avec une fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

L'emploi de PRO-INDAPAMIDE (indapamide) est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave puisque les diurétiques peuvent provoquer une alcalose métabolique, en cas de déplétion potassique, laquelle serait susceptible d'induire des épisodes d'encéphalopathie hépatique (voir Contre-indications).

Une hypotension orthostatique peut survenir et être potentialisée par l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou un traitement concomitant avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

Lorsque l'indapamide est utilisé avec d'autres agents antihypertenseurs non diurétiques, les effets sur la pression artérielle sont additifs.

On a rapporté l'exacerbation ou l'activation d'un lupus érythémateux disséminé par des dérivés sulfamidés. Il faut garder en tête cette possibilité lors de l'emploi de l'indapamide, bien qu'à ce jour aucun cas n'ait été rapporté.

Des réactions dermatologiques indésirables graves, certaines accompagnées de manifestations systémiques, ont rarement été rapportées avec l'indapamide. La majorité d'entre elles se sont estompées dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement avec l'indapamide (voir Réactions indésirables).

Bien que l'indapamide exerce un effet minime sur le métabolisme du glucose, les besoins en insuline peuvent être modifiés chez les diabétiques. Il importe de contrôler la glycémie chez ces patients, notamment en présence d'une hypokaliémie. Des cas d'hyperglycémie et de glycosurie sont susceptibles de survenir chez des patients avec un diabète latent.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce produit contient une substance active pouvant entraîner une réaction positive lors de contrôles antidopage.

Utilisation durant la grossesse

En règle générale, l'administration de diurétiques doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais constituer le traitement des œdèmes physiologiques de la grossesse. Les diurétiques peuvent provoquer une ischémie fœto-placentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Utilisation durant l'allaitement

L'allaitement est déconseillé (l'indapamide est excrété dans le lait maternel) (voir Contre-indications).

Utilisation en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de l'indapamide chez l'enfant n'ont pas été établies. On ne recommande donc pas l'utilisation de ce produit dans ce groupe d'âge.

Utilisation en gériatrie

Chez la personne âgée, la créatinine plasmatique doit être ajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient. L'indapamide peut être administrée à raison d'une dose quotidienne de 1,25 mg chez les personnes âgées dont la fonction rénale est normale ou peu altérée.

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, surtout 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.

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Associations déconseillées:

Lithium:

Augmentation de la concentration plasmatique du lithium avec des signes de surdosage, comme lors d'un régime sans sel (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Cependant, si l'utilisation des diurétiques est nécessaire, une surveillance rigoureuse de la concentration plasmatique du lithium et une adaptation de la posologie du médicament sont requises.

Associations nécessitant des précautions d'emploi:

Médicaments pouvant induire des torsades de pointe:

- Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide);
- Antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- Certains antipsychotiques :
phénothiazines (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine); benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride);
butyrophénones (dropéridol, halopéridol)
Autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine par voie I.V., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine par voie I.V.
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 l'amorce du traitement d'association. La clinique, les électrolytes plasmatiques et l'ECG sont à surveiller.

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S) (voie générale), incluant les inhibiteurs sélectifs des COX-2, l'acide salicylique à forte dose (≥ 3 g/jour):

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

Risque d'insuffisance rénale aiguë chez les patients déshydratés (diminution de la filtration glomérulaire).

Hydrater le patient; surveiller la fonction rénale au début du traitement.

Antihypertenseurs (p. ex., inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (I.E.C):

Risque d'hypotension artérielle soudaine et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un I.E.C. en présence d'une déplétion sodée préexistante (notamment chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale).

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

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

Dans l'insuffisance cardiaque congestive, amorcer le traitement par une dose très faible d'I.E.C., éventuellement après avoir réduit la dose du diurétique hypokaliémiant administré en concomitance.

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

Autres substances provoquant une hypokaliémie (p. ex. amphotéricine B par voie I.V., corticostéroïdes (p. ex. glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes), ACTH (p. ex. tétracosactide) et laxatifs stimulants:

Risque augmenté d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et correction, si besoin. Utilisation de laxatifs non stimulants.

Myorelaxants (p. ex. baclofène):

Augmentation de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le patient; surveiller la fonction rénale en début du traitement.

Digitaliques (p. ex. digoxine):

L'hypokaliémie prédispose aux effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

Associations à prendre en considération:

Diurétiques d'épargne potassique (amiloride, spironolactone, triamtérène):

Dans les cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie (notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale ou diabétiques) ou d'une hyperkaliémie ne peut être exclue. Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement

Hypoglycémiant (p. ex. metformine):

Augmentation du risque d'acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'association avec les diurétiques et plus particulièrement avec les diurétiques de l'anse. La metformine ne doit pas être administrée lorsque la créatinine plasmatique 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, élévation du risque d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

Antagonistes cholinergiques et adrénérgiques (p. ex., antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques (en particulier pimozide):

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

Calcium (sels de):

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

Cyclosporine, tacrolimus:

Risque d'augmentation de la créatinine plasmatique sans modification des taux circulants de cyclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

Corticostéroïdes:

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée causée par les corticostéroïdes).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les données d'innocuité présentées dans cette section proviennent de deux bases de données différentes, qui furent obtenues à deux périodes différentes. La première base de données (indapamide 2,5 mg) regroupe principalement les études européennes réalisées avant 1980. Pour ces études, seuls les effets indésirables possiblement associés à la prise du médicament furent rapportés, alors que pour la base de données plus récente (indapamide 1,25 mg), regroupant seulement des études américaines, tous les effets indésirables ont été rapportés sans tenir compte des liens de causalité avec le traitement. Ceci explique pourquoi l'incidence globale des effets indésirables pour le dosage de 2,5 mg apparaît être plus faible qu'à la dose de 1,25 mg (voir ci-après).

La plupart des effets indésirables aux doses de 1,25 mg et 2,5 mg furent légers ou modérés.

Les réactions indésirables proviennent des données recueillies chez un total de 992 patients ayant reçu de l'indapamide 2,5 mg dans le cadre des études cliniques, comme suit : 4 études contrôlées versus placebo chez 349 patients traités pour 8 à 12 semaines; 6 études contrôlées versus comparateurs regroupant 356 patients traités pour une période de 6 à plus de 52 semaines; 4 études non contrôlées regroupant 287 patients traités pour 6 à 40 semaines.

Le taux global d'effets indésirables possiblement associés à la prise du médicament fut de 29 %. Un arrêt du traitement dû à des effets indésirables fut requis chez 5,6 % des patients.

L'effet indésirable le plus sévère et le plus commun est le déséquilibre électrolytique. Les changements électrolytiques rapportés incluent l'hypokaliémie (14,2 %; dont 6 % nécessitant un supplément en potassium et 1,2 % présentant des symptômes cliniques), hypochlorémie (9,4%) et hyponatrémie (3,1 %).

Les autres changements observés au niveau des paramètres de laboratoire sont mineurs et peu fréquents : augmentation de l'acide urique sérique (8,6 %), de la glycémie (6,0 %), de l'azote uréique du sang (BUN) (5,7 %) et de la créatinine plasmatique (3,6 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) rapportés chez les patients traités avec de l'indapamide 2,5 mg furent : maux de tête (3,4 %), vertige (2,2 %), étourdissements (1,9 %), asthénie (1,7 %) et crampes musculaires (1,2 %).

Tous les autres effets indésirables énumérés ci-après sont survenus dans moins de 1 % des cas et incluent par système organe :

Système nerveux: assoupissement, somnolence, insomnie, faiblesse, léthargie, troubles visuels.

Appareil digestif: nausées, anorexie, sécheresse de la bouche, gastralgie, vomissements, diarrhée, constipation.

Appareil locomoteur: douleurs articulaires, douleurs dorsales, faiblesses des jambes.

Appareil cardio-vasculaire: hypotension orthostatique, tachycardie, changements à l'ECG (changements non spécifiques du segment ST-onde T, de l'onde U, surcharge ventriculaire gauche).

Appareil génito-urinaire: impuissance, changement de la libido, polyurie.

Effets cutanés: rash, prurit.

Système endocrinien: goutte.

Autres: acouphène, malaises, évanouissements, transpiration.

Dans des études contrôlées versus placebo, incluant 306 patients qui ont reçu de l'indapamide 1,25 mg et 319 patients qui ont reçu du placebo pour une période allant jusqu'à 8 semaines, l'incidence globale des effets indésirables, sans lien de causalité avec le traitement, fut d'environ 50 % dans les 2 groupes. Dans le groupe indapamide 1,25 mg, 4,2 % des patients ont cessé le traitement à cause des effets indésirables.

Dans ces études, 20 % des patients traités avec de l'indapamide 1,25 mg ont présenté au moins une valeur de potassium inférieure à 3,4 mmol/L.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 1 %) dans le groupe indapamide 1.25 mg furent : maux de tête (17 %), infection (12 %), douleurs (8 %), étourdissements (7 %), douleurs dorsales (5 %), rhinite (5 %), asthénie (4 %), dyspepsie (4 %), syndrome grippal (3 %), hypertension (3 %), sinusite (3 %), douleurs thoraciques (2 %),

constipation (2 %), toux (2 %), diarrhée (2 %), œdème (2 %), nausées (2 %), pharyngite (2 %), conjonctive (1 %), nervosité (1 %), anomalies à l'ECG (*changements non spécifiques du segment ST-onde T* (7 %), *bradycardie sinusale* (3 %), *arythmies* (2 %) ou *tachycardie* (2 %)).

Tous les autres effets indésirables cliniques sont apparus à une incidence inférieure à 1 %, comme suit :

Système nerveux: agitation, amnésie, anxiété, ataxie, problèmes de coordination, dépression, altération des rêves, hyperesthésie, insomnie, migraine, paresthésie, somnolence, crispation nerveuse, vertige.

Appareil digestif: augmentation de l'appétit, sécheresse de la bouche, carcinome gastro-intestinal, désordres gastro-intestinaux, duodénite, dysphagie, œsophagite, flatulences, gastrite, gastro-entérite, moniliase orale, proctite, désordres rectaux, hémorroïdes, stomatite, désordres dentaires, vomissements.

Appareil locomoteur: arthralgie, arthrite, désordres osseux, désordres articulaires, fracture osseuse, douleurs osseuses, chondrodystrophie, myalgie, myasthénie, myopathie.

Appareil cardio-vasculaire: angine de poitrine, bloc du faisceau de Hiss, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, hypertension, hypotension posturale, palpitations, syncope, tachycardie supraventriculaire, vasodilatation.

Appareil génito-urinaire: dysménorrhée, dysurie, impuissance, infection des voies urinaires, énurésie, oligurie, fréquences ou urgences urinaires, douleurs rénales ou calculs rénaux, désordres prostatiques, vaginites.

Appareil respiratoire: bronchite, dyspnée, laryngite, désordres pulmonaires, augmentation des expectorations.

Effets cutanés: acné, réaction au site d'application, dermatite exfoliative, désordres ongulaires, nodule cutané, rash, éruption bulleuse, transpiration.

Métabolisme et nutrition: diabète sucré, goutte.

Sens: amblyopie, désordres auriculaires, douleurs auriculaires, otite, photophobie, altération du goût, acouphène, troubles visuels.

Autres: désordres thyroïdiens, ecchymoses, réactions allergiques, œdème facial, fièvre, hernie, malaises, moniliase.

Expérience post-commercialisation:

Parmi les réactions indésirables rares rapportées celles qui suivent et qui ne sont pas mentionnées ailleurs dans la monographie du produit, ont été publiées dans la littérature médicale et/ou classifiées comme sérieuses ou potentiellement sérieuses: syndrome de Stevens-Johnson, exacerbation potentielle d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant, éruptions

bulleuses, photosensibilité avec formation de bulles, érythrodermie, purpura, nécrolyse épidermique, érythème multiforme, urticaire, angio-œdème, cataracte, myopie aiguë, névrite optique, arythmie ventriculaire, torsades de pointe, accident vasculaire cérébral, réaction aiguë d'hypersensibilité menant à la néphrite interstitielle et à l'insuffisance rénale, anémies aplasique et hémolytique, agranulocytose, thrombocytopénie, leucopénie, alcalose métabolique, hypercalcémie, coma hyperosmolaire, déshydratation, hépatite, fonction hépatique altérée, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique, pancréatite, toxicité au lithium, rhabdomyolyse, vasculite, fièvre.

Un cas d'effet synergique entre le clofibrate et l'indapamide menant à l'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypoosmolarité, nausées et perte progressive de connaissance a également été signalé.

Le lien de causalité avec l'administration de l'indapamide n'a pas été prouvé dans tous les cas.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Les propriétés pharmacologiques de l'indapamide laissent supposer qu'un surdosage produirait une diurèse excessive accompagnée de fuite électrolytique. Le surdosage pourrait favoriser un coma hépatique chez les patients cirrhotiques.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote connu. Le traitement est symptomatique et accompagné des mesures de soutien appropriées. Cesser l'administration du médicament. Provoquer le vomissement ou effectuer un lavage gastrique. Corriger le déséquilibre hydro-électrolytique, le coma hépatique et l'hypotension par les mesures appropriées.

En cas de surdosage présumé, communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Un comprimé de 1,25 mg le matin en une seule prise quotidienne. Si la réponse n'est pas satisfaisante après 4 à 8 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à 2,5 mg maximum le matin en une seule prise quotidienne. Si la réponse antihypertensive à PRO-INDAPAMIDE (indapamide) est insuffisante, il n'est pas recommandé d'augmenter la dose (voir MISES EN GARDE).

Au contraire, un agent antihypertenseur non diurétique doit être associé au traitement. Autrement, si selon l'opinion du médecin, il est souhaitable d'obtenir un effet diurétique important pour contrôler le patient, il peut être envisagé d'utiliser à la place de l'indapamide un diurétique différent permettant une modulation de la posologie.

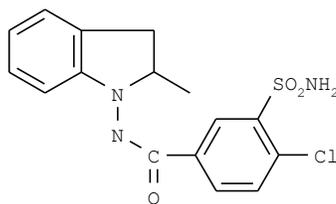
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance du médicament

Nom propre: Indapamide

Nom chimique: 4-chloro-N-(2-méthyl-1-indoliny)-3-sulfamoylbenzamide

Formule développée:



Formule moléculaire: C₁₆H₁₆ClN₃O₃S

Masse moléculaire: 365,84

Description:

Poudre cristalline blanche lipophile soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acide acétique et l'acétate d'éthyle, très légèrement soluble dans l'éther, le chloroforme et le benzène et pratiquement insoluble dans l'eau.

pKa et pH: pKa = 9,20 pH = 5,65 (dans une solution aqueuse saturée)

Point de fusion: 166° - 171°C

Composition

Chaque **comprimé de PRO-INDAPAMIDE à 1,25 mg** contient 1,25 mg d'indapamide et les ingrédients non médicinaux suivants : AD & C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon (maïs), cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, stéarate de magnésium et du talc.

Chaque **comprimé de PRO-INDAPAMIDE 2,5 mg** contient 2,5 mg d'indapamide et les ingrédients non médicinaux suivants : AD & C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, AD & C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, amidon (maïs), cellulose microcristalline, dioxyde de titane, eau purifiée, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, stéarate de magnésium et du talc.

Stabilité et recommandations de conservation

Conserver à température ambiante (15-30°C)

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Comprimés de PRO-INDAPAMIDE

1,25 mg: comprimé orange, rond, biconvexe pelliculé, et portant l'inscription "IN" par-dessus "1,25" sur un côté et rien de l'autre. Disponible en flacons de PEHD de 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

2,5 mg: comprimé rose, rond, biconvexe pelliculé, et portant l'inscription "IN" par-dessus "2,5" sur un côté et rien de l'autre. Disponible en flacons de PEHD de 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PHARMACOLOGIE

L'indapamide est un dérivé sulfamidé non thiazidique à noyau indole et pourvu de propriétés antihypertensives et diurétiques.

Action antihypertensive

Chez le rat, le chat et le chien normaux, l'administration intraveineuse de 30 µg à 30 mg/kg d'indapamide n'a pas modifié la pression artérielle ou le rythme cardiaque. Le débit cardiaque, le rythme cardiaque, la résistance périphérique ou pulmonaire n'ont pas été modifiés. Chez les rats, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg n'ont pas modifié la pression artérielle au cours d'une période d'observation de 96 heures.

Chez l'animal hypertendu, des doses orales uniques de 1 à 10 mg/kg p.o. d'indapamide provoquent l'activité antihypertensive suivante :

- Chez le rat rendu hypertendu par néphrectomie unilatérale suivie d'une injection d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA)/saline une dose unique de 10 mg/kg d'indapamide entraîne une chute maximale de la pression artérielle systolique de 25 mmHg après 24 heures, cet effet antihypertenseur persistant 72 heures.
- Des résultats similaires ont été obtenus chez des rats "DOCA/saline " non néphrectomisés.
- Des doses supérieures allant jusqu'à 100 mg/kg occasionnèrent seulement des légères augmentations de l'activité, mais l'effet antihypertenseur persista pendant plus de 1 jour.

L'administration orale répétée, pendant 14 jours, d'indapamide (1 mg/kg) ou de trichlorométhiazide (3 mg/kg), à des rats néphrectomisés ayant reçu une injection de DOCA/saline, entraîna une diminution de la pression artérielle systolique plus importante avec l'indapamide (33 mmHg) qu'avec le trichlorométhiazide (23 mmHg). Une semaine après le traitement à l'indapamide, la pression artérielle n'était que partiellement revenue aux valeurs de départ avant traitement.

Chez le chien atteint d'hypertension rénale, l'administration de 5 mg/kg p.o. d'indapamide a provoqué un abaissement maximal de la pression artérielle systolique (37 mmHg) après 48 heures, l'effet antihypertenseur étant encore présent après 4 jours.

L'administration répétée de 0,5 mg/kg/jour p.o. d'indapamide pendant 11 semaines a empêché l'apparition d'hypertension chez des rats "DOCA/saline" néphrectomisés unilatéralement, cet effet étant encore apparent 5 semaines après l'arrêt du traitement.

L'effet vasopresseur induit par la noradrénaline, la tyramine ou la stimulation du système sympathique a été fortement diminué par l'indapamide (10 mg/kg p.o.) chez le rat hypertendu spinal ou ayant reçu une injection de DOCA/saline.

L'indapamide (10^{-5} M et 10^{-4} M) diminue l'hyperréactivité vasculaire à l'adrénaline, la noradrénaline et l'angiotensine dans des préparations d'organes isolés. L'indapamide (10^{-6} g/mL) inhibe la contractilité de la fibre musculaire lisse des vaisseaux.

Chez le chien atteint d'hypertension rénale, l'administration d'indapamide à la dose de 1 mg/kg par voie I.V. entraîne une diminution de la pression artérielle et le débit cardiaque a montré une augmentation après 2 heures et une légère diminution sur une période de 24 heures.

Action rénale

L'activité diurétique a été étudiée chez le rat et le chien. Les paramètres ont été modifiés différemment selon la dose : une activité natriurétique et chlorurétique a été observée après des doses p.o; ou i.v. de 0,1 à 0,3 mg/kg alors que le débit urinaire a augmenté à la dose de 1 mg/kg p.o. ou i.v. et que des augmentations significatives de l'excrétion urinaire de potassium ont été notées à des doses allant de 3 à 10 mg/kg p.o.

L'indapamide n'a pas modifié le taux de filtration glomérulaire ou l'hémodynamique rénale chez le chien, suggérant une action directe sur le tubule rénal. Des études sur la clairance de l'eau libre positive et négative suggèrent que la diurèse peut résulter d'une inhibition de la réabsorption d'eau, de sodium et de chlorure dans la partie proximale du tube distal du néphron.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë (DL₅₀)

Voie	Espèce	Nombre d'animaux	DL ₅₀ (mg/kg) 48 heures	DL ₅₀ (mg/kg) 10 jours				
p.o.	Souris	10 M	}	}				
		10 F						
	Rats	10 M			}	}		
		10 F						
	Cobaye	4 M					}	}
		4 F						
i.v.	Souris	10 M	577 (538-618)	idem 48 hrs				
		10 F	635 (589-684)	611 (575-648)				
	Rats	10 M	440 (412-470)	433 (404-463)				
		10 F	394 (368-421)	idem 48 hrs				
	Cobaye	4 M	358 (312-409)	272 (176-421)				
		4 F	315 (249-397)	285 (239-341)				

Signes de toxicité :

Érection des poils, bradypnée, hypotonie, diminution de l'activité motrice, hypersensibilité, mydriase et vasodilatation à des doses parentérales supérieures à 400 mg/kg.

L'indapamide administré en association avec hydralazine, methyldopa ou propranolol n'a pas modifié la DL₅₀ orale des autres agents antihypertenseurs.

Toxicité subaiguë

Étude de toxicité orale de 4 semaines chez le rat (souche SPF/CFY)

L'administration quotidienne d'indapamide à des rats (5 mâles et 5 femelles par groupe), 7 jours par semaine pendant 4 semaines à des doses de 50, 100 et 200 mg/kg, a donné les résultats suivants : consommation de nourriture accrue proportionnelle à la dose chez les femelles dosées à 100 et 200 mg/kg; diminution du gain pondéral chez les mâles du groupe à 200 mg/kg pendant les deux premières semaines et légère diminution chez les femelles du même groupe; nombre et importance accrus des foyers de minéralisation dystrophique à la jonction corticomédullaire chez 5 femelles sur 5 du groupe dosé à 200 mg/kg, ce changement étant attribué à l'augmentation du débit urinaire.

Toxicité chronique

Étude de toxicité orale de 6 mois chez le chien Beagle

Les chiens (3 mâles et 3 femelles par groupe) ont reçu quotidiennement 7 jours par semaine pendant 6 mois, des doses de 0, 2, 20, et 200 mg/kg de médicament. Cette administration a entraîné les modifications suivantes : consommation de nourriture diminuée de façon significative chez les mâles dosés à 20 et 200 mg/kg et chez les femelles dosées à 200 mg/kg; gain pondéral diminué de façon significative chez les mâles dosés à 200 mg/kg.

A la dose de 200 mg/kg ont été observés : hypothermie, sensibilité accrue aux blessures et infections, et augmentation du débit urinaire.

Une augmentation des neutrophiles et une diminution des lymphocytes furent observées à la 13^e semaine chez toutes les femelles des groupes traités, cet effet persistant chez le groupe dosé à 200 mg/kg. Une augmentation du nombre des réticulocytes fut également notée.

Une augmentation du cholestérol et de la glycémie et une diminution des taux de sodium, potassium, chlorure et magnésium furent notées à la 13^e semaine chez le groupe recevant la dose la plus forte avec persistance des anomalies de la glycémie.

Une augmentation significative des poids du foie et des reins fut notée à 200 mg/kg, ainsi qu'une augmentation du poids des surrénales à 20 et 200 mg/kg. Une congestion sinusoidale accompagnée d'une dégénérescence de la zone centrale fut notée dans le foie chez un mâle dosé à 200 mg/kg. Une légère congestion des surrénales fut observée chez 3 animaux traités.

Étude de toxicité orale de 52 semaines chez le rat (souche SD/CR)

Des groupes de 40 mâles et 40 femelles reçurent l'indapamide aux doses de 0, 1, 10 ou 100 mg/kg une fois par jour, 7 jours par semaine pendant 52 semaines.

Les résultats suivants furent obtenus : taux de croissance des mâles traités diminué de façon significative durant les 6 premières semaines, bien que les poids des animaux en fin d'étude aient été comparables à ceux du groupe témoin.

Augmentations significatives des taux plasmatiques d'urée (toujours dans les limites de la normale) et d'acide urique chez les mâles recevant la dose la plus forte.

Chez les femelles recevant la dose la plus élevée, augmentation significative du poids du foie, des reins et de l'utérus, ainsi qu'une légère augmentation du poids des surrénales. Minéralisation dystrophique à la jonction corticomédullaire des reins liée à la dose, chez tous les animaux traités dans tous les groupes et en particulier chez les femelles. Six femelles (deux à chaque dose) ayant présentées ces modifications succombèrent avant la fin de l'étude. Des calculs vésicaux chez 3 femelles et un papillome de la vessie chez une femelle dosée à 100 mg/kg ont été observés.

Études de toxicité orale de 56 semaines chez le chien Beagle

Des groupes de 4 mâles et 4 femelles reçurent l'indapamide une fois par jour, 7 jours par semaine aux doses de 0, 1, 10, et 100 mg/kg (la dose la plus forte fut ramenée à 50 mg/kg à partir du 86^e jour).

Les résultats suivants furent obtenus : augmentation de la diurèse chez tous les animaux traités. Diminution du gain pondéral importante à 100 mg/kg, légère à 10 mg/kg. Diminution de la consommation de nourriture chez les animaux recevant la plus forte dose. Modifications de l'ECG (altérations de la repolarisation ventriculaire) chez 4 animaux recevant la dose la plus élevée (3 à la 11^e semaine et 1 à la 26^e semaine). L'une des deux femelles survivantes dans le groupe ayant reçu la dose la plus forte avait une kaliémie de 2.6 mmol/L.

Hémoconcentration durant la première moitié de la période de traitement. Kaliémie anormalement basse après la deuxième partie de la 6^e semaine chez les animaux exposés aux doses élevées et après la 17^e semaine chez certains animaux exposés à la dose faible. Taux de cholestérol élevés à la 26^e semaine dans le groupe exposé à la dose la plus élevée.

Chez les animaux recevant la dose la plus élevée, on nota une diminution d'environ 50% du poids de l'utérus ou de la prostate et des ovaires, ainsi qu'une augmentation du poids des reins et des surrénales. Remplacement du muscle cardiaque par du tissu adipeux chez 4 animaux sur 8 exposés à la dose la plus élevée. Hypertrophie apparente du cortex surrénalien chez 3 chiens sur 4 exposés à la dose la plus élevée. Minéralisation dystrophique observée dans la substance médullaire du rein dans tous les groupes, y compris le groupe témoin.

Études de carcinogénèse

L'indapamide a été administré à 3 groupes de 60 mâles et 60 femelles chez le rat et la souris Charles River CD1 aux doses de 10, 30 et 100 mg/kg/jour pendant respectivement 104 et 91 semaines. Un quatrième groupe servait de groupe témoin négatif. Ces deux souches sont sensibles à des agents cancérogènes connus.

Chez ces deux espèces, l'incidence des nodules et masses observés à l'autopsie fut comparable entre les groupes traités et le groupe témoin. Chez le rat on observa des modifications liées à l'administration du médicament au niveau du rein (néphrose tubulaire et minéralisation du parenchyme). On observa chez la souris une augmentation de la vacuolisation cytoplasmique au niveau du foie.

L'indapamide s'est donc avéré dénué de propriétés oncogènes au cours de cette expérimentation.

Études de tératogénèse

La potentielle tératogénicité de l'indapamide a été étudiée chez 3 espèces animales : la souris, le rat et le lapin.

- Chez la souris CD/SPF (groupes de 30 femelles), l'administration orale d'indapamide aux doses de 0,5 et 20 mg/kg/jour, 6 jours par semaine, à partir du jour de l'accouplement et pendant toute la gestation, n'a pas provoqué d'avortements ou d'augmentation du pourcentage de décès parmi les portées. Aucun effet tératogène apparent n'a été noté.
- Chez le rat SD/SPF : aucun effet embryotoxique n'a été observé parmi les fœtus de 3 femelles recevant une dose quotidienne de 250 mg/kg p.o. du 9^e au 16^e jour de la gestation.
- Chez le rat SD/SPF (groupes de 60 femelles), l'administration orale d'indapamide aux doses de 0, 10 et 30 mg/kg/jour, 6 jours par semaine, à partir du jour de l'accouplement et durant toute la gestation, n'a eu aucun effet sur le taux d'avortement, le nombre moyen de fœtus par portée ou l'incidence des anomalies.
- Chez le rat CR/CD (groupes de 20 femelles) recevant 0, 1, 25 ou 125 mg/kg, une fois par jour du 6^e au 15^e jour de la gestation, l'indapamide n'a eu aucun effet indésirable sur le taux d'avortement, le taux d'implantation, la taille moyenne des portées ou du poids des fœtus ou de la mortalité fœtale. On a noté une incidence légèrement plus élevée d'anomalies viscérales (cœur à parois minces, hydronéphrose) chez les animaux traités (de 19 à 26 % comparé à 17 % dans le groupe témoin).
- Chez le lapin domestique (groupes de 15 femelles) recevant 0, 1, 5, 10 et 50 mg/kg/jour p.o., une fois par jour, 6 jours par semaine, du 6^e au 18^e jour de la gestation, on a noté une augmentation du taux de résorption à la dose de 50 mg/kg. Aucun effet tératogène apparent n'a été observé.

- Chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande (groupes de 13 femelles), recevant 0, 5, 30 et 180 mg/kg/jour p.o., une fois par jour du 6^e au 18^e jour de la gestation, on a noté une diminution de la consommation de nourriture et du gain pondéral à la dose de 180 mg/kg pendant les 4 premiers jours d'administration. Les portées furent entièrement perdues chez 2 animaux recevant la dose la plus forte. Chez les autres animaux, le taux d'avortement et la taille des portées ne furent pas modifiés. L'incidence des malformations majeures et des anomalies mineures fut comparable dans tous les groupes et considérées comme étant dans la limite de la normale établie au Laboratoire.

Étude de fertilité et de reproduction

Tests sur trois générations chez le rat Wistar (Souche SPF).

L'indapamide a été administré aux doses de 0, 0,5, 2,5 et 25 mg/kg p.o. , une fois par jour à des groupes de 20 mâles, 70 jours avant l'accouplement et 15 jours après, ainsi qu'à des groupes de 10 femelles, 8 jours avant l'accouplement et 30 jours après. Les résultats suivants ont été notés:

La capacité de reproduction n'a pas été modifiée. Le poids et le nombre moyen des fœtus, l'incidence des malformations ou le taux de mortalité au sein des nouveaux-nés n'ont pas été modifiés.

Le comportement et la capacité de reproduction de la descendance n'ont pas été modifiés, mais le taux de mortalité des nouveau-nés (génération F2) a été affecté défavorablement : 35 % à la dose la plus faible et 47 % à la dose la plus élevée par rapport à 16 % pour le groupe témoin (l'insuffisance de sécrétion lactée chez la mère peut en avoir été la cause).

Aucun effet indésirable sur les petits de la génération F3 n'a été observé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J* 1983;106(Suppl.):239-44.
2. Ames RP, Griffing E, Marbury T, et al. Effectiveness of indapamide versus enalapril as second-step therapy of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;69:267-70.
3. Brennan L, Wu MJ, Laquer UJ. A multicenter study of indapamide in hypertensive patients with impaired renal function. *Clin Ther* 1982;5:121-8.
4. Clarke RJ. Indapamide: a diuretic of choice for the treatment of hypertension? *Am J Med Sci* 1991;301(3):215-20.
5. Ferdinand K, Flamenbaum W, Hall WD et al. Lower dose indapamide therapy in the treatment of patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6(5 part 2):121A.
6. Harrower ADB, McFarlane G, Donnelly T, Gray CE. Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. *Hypertension* 1985;7(Suppl II):161-3
7. Kocijancic M, Dimkovic S. Antihypertensive effect of indapamide given in conjunction with captopril in severe hypertension. *Curr Med Res Opin* 1986;10:313-8.
8. Leenen FHH, Smith DL, Boer WH, Marquez-Julio A. Diuretic and cardiovascular effects of indapamide in hypertensive subjects: A dose-response curve. *Curr Med Res Opin* 1983;8(suppl 3):47-52.
9. Leenen FHH, Smith DL, Farkas RM et al. Cardiovascular effects of indapamide in hypertensive patients with or without renal failure. *Am J Med* 1988;84(Suppl 1B):76-85.
10. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A et al. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990;65:67H-71H.
11. Levine B. Treatment of hypertension in the elderly. *Clin Ther* 1994;16(5):732-51.
12. Newstead CG, Moore RH, Barnes AJ. Interstitial nephritis associated with indapamide. *Br Med J* 1990;300:1344.
13. Ocon J, Mora J. Twenty-four-hour blood pressure monitoring and effects of indapamide. *Am J Cardiol* 1990;65:58H-61H.
14. Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am J Med* 1988;84(Suppl 1B):98-103.

15. Plante GE, Massry SG, et al. Comparison between the effects of indapamide and hydrochlorothiazide on creatinine clearance in patients with impaired renal function and hypertension. *Am J Nephrol* 1995;15:251-5.
16. Raggi U, Palumbo P, Bevilacqua M et al. Indapamide in the treatment of hypertension in non-insulin-dependent diabetes. *Hypertension* 1985;7(Suppl II):157-60.
17. Soltero I, Fuenmayor I, Colmenares A, et al. Comparative study of indapamide, beta-blockers, and diet. *Curr Ther Res* 1989;46(2):327-35.
18. Stricker BHCh, Biriell C. Skin reactions and fever with indapamide. *Br Med J* 1987;295:1313-14.
19. Van Hee W, Thomas J, Brems H. Indapamide in the treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Postgrad Med J* 1981;57(Suppl 2):29-33.
20. Waal-Manning HJ, Doesburg RMN, Spears GFS. Indapamide in hypertension. *N Z Med J* 1987;100:251-2.
21. Weiss R, Toth P, Miller E, et al. Clinical efficacy and safety of lower-dose indapamide therapy in the treatment of patients with mild to moderate hypertension. *Am J Ther* 1994;1:58-64.
22. Monographie du produit: Lozide, Servier Canada inc, Date de révision: 9 février 2011, numéro de contrôle 140946.