

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indapamid-ratiopharm 1,5 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 1,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 119 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten (etwa 8 mm x 4 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indapamid-ratiopharm 1,5 mg Retardtabletten werden angewendet bei essentieller Hypertonie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Tablette pro 24 Stunden, vorzugsweise morgens und unzerkaut mit Wasser einnehmen. Höhere Dosen steigern nicht die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid, verstärken jedoch den saluretischen Effekt.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Thiazide und verwandte Diuretika sind nur voll wirksam bei normaler oder geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):

Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist eine Behandlung kontraindiziert.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Bei älteren Patienten muss der Plasmakreatininwert dem Alter, Gewicht und Geschlecht entsprechend angepasst werden. Ältere Patienten können mit Indapamid-ratiopharm 1,5 mg Retardtabletten behandelt werden, wenn ihre Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Indapamid-ratiopharm 1,5 mg Retardtabletten bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur oralen Einnahme.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Niereninsuffizienz
- Hepatische Enzephalopathie oder schwere Leberfunktionsstörung
- Hypokaliämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter der Behandlung mit Thiazid diuretika, insbesondere im Falle einer Elektrolytentgleisung zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen, die in ein hepatisches Koma übergehen kann. In diesem Fall muss das Diuretikum sofort abgesetzt werden.

Photosensitivität

Es wurde im Zusammenhang mit Thiazid und Thiazid diuretika über Fälle von Photosensitivitätsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls während der Behandlung eine Photosensitivitätsreaktion auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzusetzen. Falls eine erneute Gabe des Diuretikums als notwendig erachtet wird, ist es zu empfehlen, die Körperpartien, die der Sonne oder künstlicher UVA-Bestrahlung ausgesetzt sind, zu schützen.

Sonstiger Bestandteil

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactase Mangel oder Glucose/Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wasser- und Elektrolythaushalt

Natriumplasmaspiegel

Dieser ist vor Therapiebeginn zu kontrollieren und danach in regelmäßigen Abständen. Die Behandlung mit Indapamid kann Hyponatriämie verursachen, manchmal mit sehr ernsten Folgen. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar und sollte bei älteren Patienten sowie Patienten mit Leberzirrhose noch häufiger durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen ernsten Folgen kommen. Dehydratation und orthostatische Hypotonie infolge einer Hyponatriämie mit Hypovolämie. Der damit einhergehende Chloridverlust kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen: diese Nebenwirkung ist sowohl hinsichtlich der Inzidenz als auch hinsichtlich des Schweregrads als gering einzustufen.

Kaliumplasmaspiegel

Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiazid diuretika und damit verwandten Diuretika dar. Hypokaliämie kann Muskelerkrankungen verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schweren Fällen von Hypokaliämie. Das Auftreten einer Hypokaliämie (< 3,4

mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d. h. bei älteren, unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten sowie bei Leberzirrhose-Patienten mit Ödem- bzw. Aszitesbildung, bei Patienten mit Erkrankung der Koronararterien und mit Herzinsuffizienz zu vermeiden. Bei dieser Ausgangslage wird durch eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht. Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit einem langen QT-Intervall, unabhängig davon, ob dieses angeboren oder iatrogen ist. Hypokaliämie sowie Bradykardie begünstigen dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden *Torsades de pointes*. In allen oben genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen sollte. Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

Magnesiumplasmaspiegel

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide und verwandte Diuretika, einschließlich Indapamid, die Ausscheidung von Magnesium über den Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Kalziumplasmaspiegel

Thiaziddiuretika und damit verwandte Diuretika können die Kalziumausscheidung im Urin vermindern und einen geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Kalziumplasmaspiegels verursachen. Eine manifeste Hypercalcämie kann auch durch einen zuvor nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein. Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abubrechen.

Blutzuckerspiegel

Bei Diabetikern ist es wichtig, den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypokaliämie.

Harnsäurespiegel

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann es vermehrt zu Gichtanfällen kommen.

Nierenfunktion und Diuretika

Thiaziddiuretika und damit verwandte Diuretika sind nur bei normaler oder geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininserumspiegel < 25 mg/l, d. h. < 220 μ mol/l bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Serumkreatininwert nach Alter, Gewicht und Geschlecht anzupassen.

Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretikabedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoffs im Blut und des Serumkreatinins kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine bestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann.

Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf.

Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist, die Arzneimittelleinnahme so rasch wie möglich abzusetzen.

Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, falls der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden kann.

Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein

Leistungssportler

Leistungssportler sind darauf aufmerksam zu machen, dass dieses Arzneimittel einen Wirkstoff enthält, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten

Lithium

Erhöhung des Lithiumplasmaspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (verminderte Lithiumausscheidung im Urin). Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind engmaschige Kontrollen des Lithiumplasmaspiegels und eine Dosierungsanpassung erforderlich.

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich

Torsades de pointes induzierende Substanzen, wie zum Beispiel, aber nicht begrenzt auf:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium)
- bestimmte Antipsychotika: Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (z.B. Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (z.B. Droperidol, Haloperidol), andere Antipsychotika (z.B. Pimozid)
- Andere Substanzen: (z.B. Bepriidil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v., Methadon, Astemizol, Terfenadin)

Erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere *Torsades de pointes* (Hypokaliämie ist ein Risikofaktor). Kontrolle auf Hypokaliämie und ggf. Korrektur, bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung.

Wenden Sie bevorzugt Substanzen an, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie Torsades de pointes hervorzurufen.

NSAR (systemisch), inklusive selektive COX-2-Inhibitoren, hochdosierte Acetylsalicylsäure (≥ 3 g/Tag)

Mögliche Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung von Indapamid.

Risiko eines akuten Nierenversagens bei dehydrierten Patienten (verminderte glomeruläre Filtration). Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen; die Nierenfunktion ist bei Therapiebeginn zu kontrollieren.

Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer

Risiko eines plötzlichen Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens bei Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit bereits bestehendem Natriummangel (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose).

Wenn bei *Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie möglicherweise zu einer Natriumverarmung geführt hat, ist es notwendig

- entweder das Diuretikum drei Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abzusetzen und, falls erforderlich, mit einem kaliumausschwemmenden Diuretikum wieder zu beginnen
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und dann allmählich zu steigern.

Bei *dekompensierter Herzinsuffizienz* sollte mit einer sehr niedrigen ACE-Hemmer-Dosis begonnen werden, möglichst nachdem die Dosierung des gleichzeitig angewendeten kaliumausschwemmenden Diuretikums reduziert worden ist.

Auf jeden Fall ist die Nierenfunktion (Bestimmung des Serumkreatinins) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Therapie zu kontrollieren.

Sonstige Mittel, die eine Hypokaliämie verursachen: Amphotericin B (i.v.), Gluko- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung).

Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels. Dies ist insbesondere unter einer gleichzeitigen Digitalis-Behandlung zu beachten. Es sind nicht-stimulierende Laxantien anzuwenden.

Baclofen

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

Digitalis-Präparate

Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside.

Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung sowie ggf. Anpassung der Therapie.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Allopurinol

Gleichzeitige Behandlung mit Indapamid kann die Häufigkeit von Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen.

Die folgenden Kombinationen sind sorgfältig zu prüfen

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren)

Auch wenn diese Kombination bei bestimmten Patienten sinnvoll ist, kann es zu Hypokaliämien oder Hyperkaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus) kommen. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG und, falls erforderlich, Anpassung der Therapie.

Metformin

Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Laktatazidose aufgrund der Möglichkeit einer funktionellen Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika.

Metformin ist daher nicht anzuwenden, wenn das Serumkreatinin 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.

Jodhaltige Kontrastmittel

Bei einer durch Diuretika verursachten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko von akutem Nierenversagen, insbesondere wenn hohe Dosen jodhaltiger Kontrastmittel angewendet werden. Eine Rehydratation ist vor Anwendung des jodhaltigen Kontrastmittels erforderlich.

Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika

Die blutdrucksenkende Wirkung und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie sind erhöht (additive Wirkung).

Kalzium(salze)

Risiko einer Hypercalcämie durch verminderte Kalziumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus

Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Serum ohne Änderung der Ciclosporinblutspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

Kortikosteroide, Tetracosactid (systemisch)

Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Wasser- und Natriumretention durch Kortikosteroide).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Indapamid während der Schwangerschaft vor. Eine längere Thiazid-Exposition während des dritten Trimenons einer Schwangerschaft kann bei der Mutter sowohl das Plasmavolumen als auch den uteroplazentären Blutfluss reduzieren. Dies kann zu einer fetoplazentären Ischämie und einer Wachstumsverzögerung führen.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Indapamid während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamidderivaten und Hypokaliämie können auftreten. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Indapamid ist eng verwandt mit den Thiazid-Diuretika, welche mit einer Verringerung oder Unterdrückung des Milchflusses während des Stillens in Zusammenhang gebracht werden.

Indapamid ist während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Studien zur Feststellung der Reproduktionstoxizität zeigten keine Auswirkung auf die Fertilität von weiblichen und männlichen Raten (siehe Abschnitt 5.3). Es wird von keiner Auswirkung auf die menschliche Fruchtbarkeit ausgegangen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Indapamid hat keinen Einfluss auf die Wachsamkeit, aber vor allem bei Behandlungsbeginn oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva kann es im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung zu individuell auftretenden Reaktionen kommen, die die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hypokaliämie, Hypersensitivitätsreaktionen, vor allem dermatologische, bei allergisch bzw. asthmatisch prädisponierten Patienten und Personen mit makulopapulösen Hautausschlägen.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Indapamid beobachtet und nach

folgenden Häufigkeiten geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose	Sehr selten
	Aplastische Anämie	Sehr selten
	Hämolytische Anämie	Sehr selten
	Leukopenie	Sehr selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	Hypochlorämie	Selten
	Hypomagnesiämie	Selten
	Hyperkalzämie	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Selten
	Schläfrigkeit	Selten
	Kopfschmerzen	Selten
	Parästhesie	Selten
	Synkope	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Myopie	Nicht bekannt
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Nicht bekannt
	Akutes Winkelverschlussglaukom	Nicht bekannt
	Aderhauterguss	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Arrhythmie	Sehr selten
	Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Gelegentlich
	Übelkeit	Selten
	Verstopfung	Selten
	Mundtrockenheit	Selten
	Pankreatitis	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörungen	Sehr selten
	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).	Nicht bekannt
	Hepatitis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Überempfindlichkeitsreaktionen	Häufig
	Makulopapulöser Ausschlag	Häufig
	Purpura	Gelegentlich
	Angioödem	Sehr selten
	Urtikaria	Sehr selten
	Toxische epidermale Nekrolyse	Sehr selten
	Stevens-Johnson-Syndrom	Sehr selten
Möglichkeit der Verschlechterung eines	Nicht bekannt	

	vorbestehenden akuten Lupus erythematodes disseminatus.	
	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Nicht bekannt
	Myalgie	Nicht bekannt
	Rhabdomyolyse	Nicht bekannt
Untersuchungen	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Nicht bekannt
	Erhöhte Blutzuckerwerte (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
	Erhöhte Blutharnsäurewerte (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
	Erhöhte Leberenzymwerte	Nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Phase II und Phase III - Studien, die Indapamid 1,5mg und 2,5mg verglichen, zeigte die Analyse der Kaliumplasmaspiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:

- Indapamid 1,5mg: Kaliumplasmaspiegel <3.4 mmol/l wurde bei 10% der Patienten und ein Wert von < 3.2 mmol/l bei 4% der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5mg: Kaliumplasmaspiegel <3.4 mmol/l wurde bei 25% der Patienten und ein Wert von < 3.2 mmol/l bei 10% der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,41 mmol/l

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Bis zu einer Dosis von 40 mg, d.h. dem 27fachen der therapeutischen Dosis, kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen. Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie).

Klinisch kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Krämpfen, Vertigo, Schläfrigkeit/Benommenheit, Verwirrtheitszuständen, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

Behandlung

Sofortmaßnahmen schließen die schnelle Eliminierung der eingenommenen Substanz(en) durch Magenspülung und/oder Verabreichung von Medizinalkohle, gefolgt von der Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes unter stationären Bedingungen, ein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Sulfonamide, rein
ATC-Code: C03BA11

Wirkmechanismus

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit einem Indolring und pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt. Der Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Natriumrückresorption im proximalen Teil des distalen Nierentubulus. Indapamid führt zu einer vermehrten Natrium- und Chloridausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien der Phasen II und III erwies sich Indapamid als Monotherapie über 24 Stunden als blutdrucksenkend wirksam, wobei die antihypertensive Wirkung bereits mit Dosierungen erzielt wurde, bei denen die diuretischen Eigenschaften noch schwach ausgeprägt waren.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid steht mit einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Verminderung des arteriolen Widerstands sowie des peripheren Gesamtwiderstands in Zusammenhang.

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziden und verwandten Diuretika wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateau der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben.

Darüber hinaus wurde bei Hypertonikern kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

- fettstoffwechselneutral ist: Kein Einfluss auf Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin;
- kohlenhydratstoffwechselneutral ist, auch bei diabetischen Hypertonikern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Indapamid-ratiopharm 1,5 mg Retardtabletten handelt es sich um eine Retardformulierung, die den in einem Matrixsystem gleichmäßig verteilten Wirkstoff verzögert freisetzt.

Resorption

Das aus der Matrix freigesetzte Indapamid wird rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht zwar geringfügig die Resorptionsgeschwindigkeit, hat jedoch keinen Einfluss auf die insgesamt resorbierte Wirkstoffmenge. Der maximale Plasmaspiegel nach Einmalgabe wird ca. 12 Stunden nach Einnahme erreicht. Durch wiederholte Anwendung lassen sich die zwischen zwei Gaben auftretenden Plasmaspiegelschwankungen begrenzen. Es bestehen intraindividuelle Schwankungen.

Verteilung

Indapamid wird zu 79 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (im Mittel bei 18 Stunden). Der Steady state wird nach 7 Tagen erreicht. Auch bei wiederholter Anwendung kommt es nicht zur Kumulation.

Metabolismus

Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal (70 % der Dosis) sowie fäkal (22 %) in Form von pharmakologisch inaktiven Metaboliten.

Risikopatienten

Die pharmakokinetischen Parameter sind bei niereninsuffizienten Patienten unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tests mit Indapamid auf mutagene und kanzerogene Eigenschaften zeigten negative Resultate. Die höchsten p.o. verabreichten Dosen (40- bis 8.000fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Steigerung der diuretischen Eigenschaften von Indapamid. Die Hauptvergiftungssymptome in Studien zur akuten Toxizität nach intravenöser und intraperitonealer Verabreichung von Indapamid waren auf die pharmakologische Wirkung von Indapamid zurückzuführen, z. B. Bradypnoe und periphere Vasodilatation. Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keine Embryotoxizität oder Teratogenität. Die Fertilität wurde weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Hypromellose

Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei

Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose

Glycerol 85 %

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblister

Packungsgrößen: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-28321

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juni 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

09/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig