

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indapamid Krka 1,5 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 1,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 97,58 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Weiß, rund, leicht bikonvexe Retardtablette.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Indapamid Krka wird angewendet bei essentieller Hypertonie bei Erwachsenen.

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Eine Filmtablette pro 24 Stunden, vorzugsweise morgens. Sie soll unzerkaut mit Wasser eingenommen werden.

Höhere Dosen steigern die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid nicht, sondern erhöhen die Ausscheidung von Salzen (saluretischer Effekt).

##### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist der Serumkreatininwert nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen. Ältere Patienten können mit Indapamid Krka behandelt werden, wenn die Nierenfunktion normal oder nur leicht vermindert ist.

##### *Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):*

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

Thiazide und ähnliche Diuretika sind vollständig wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur leicht vermindert ist.

*Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 and 4.4):*

Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist eine Behandlung kontraindiziert.

*Kinder und Jugendliche*

Indapamid Krka wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Indapamid ist zur oralen Einnahme bestimmt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Indapamid ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, anderen Sulfonamidderivaten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Schweren Nierenfunktionsstörungen;
- Hepatische Enzephalopathie oder schwere Leberinsuffizienz;
- Hypokaliämie

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Besondere Warnhinweise*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann es unter Thiaziddiuretika, insbesondere im Falle einer Elektrolytenentgleisung, zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen, die in ein hepatisches Koma übergehen kann. In diesem Fall ist das Diuretikum unverzüglich abzusetzen.

#### Photosensitivität

Es wurde im Zusammenhang mit Indapamid 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 von Indapamid als notwendig erachtet wird, ist es zu empfehlen, die Körperpartien, die der Sonne oder künstlicher UVA-Bestrahlung ausgesetzt sind, zu schützen.

#### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

#### Wasser- und Elektrolythaushalt

#### *Natriumplasmaspiegel*

Dieser ist vor Therapiebeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle notwendig und sollte vor allem bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose häufiger durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen ernststen 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*

Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit eng verwandten Arzneistoffen dar. Hypokaliämie kann Muskelerkrankungen verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schweren Fällen von Hypokaliämie. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel  $< 3,4$  mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d.h. bei älteren und/oder unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten, sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- und Aszitesbildung, ferner bei Koronarpatienten und solchen mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei diesen Patienten wird durch eine Hypokaliämie auch die Kardiotoxizität von Digitalispräparaten sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht.

Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit einem langen QT-Intervall, und zwar unabhängig davon, ob dieses angeboren oder iatrogen erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie (sowie einer Bradykardie) begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden Torsades de pointes.

Bei diesen Patienten sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich. Die erste Kontrolle sollte in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen. Der Nachweis einer Hypokaliämie erfordert eine entsprechende Korrektur. 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*

Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Kalziumausscheidung im Urin und zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Kalziumplasmaspiegels kommen. Eine echte Hyperkalzämie kann durch einen nicht erkannten Hyperparathyreoidismus verursacht sein.

Vor einer eventuellen Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzubrechen.

### Blutzuckerspiegel

Bei Diabetikern ist der Blutzuckerspiegel insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypokaliämie engmaschig zu kontrollieren.

### Harnsäurespiegel

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann die Neigung zu Gichtanfällen verstärkt werden.

### Nierenfunktion und Diuretika

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler bzw. nur bei geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininserumspiegel  $< 25 \text{ mg/l}$  bzw.  $< 220 \mu\text{mol/l}$  bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Serumkreatininwert nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen.

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

### Leistungssportler

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

### 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. Symptome umfassen das akute Einsetzen einer verminderten Sehschärfe oder von Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Arzneimiteleinnahe auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Arzneimiteleinnahe so schnell wie möglich abbrechen. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen müssen möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte umfassen.

### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit seltener hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Von folgenden Kombinationen wird abgeraten***

#### *Lithium*

Eine gleichzeitige Anwendung von Lithium kann zu einer Erhöhung des Lithiumblutspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (verminderte Lithiumausscheidung im Urin) führen. Ist die Diuretika-Therapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels und eine Dosierungsanpassung erforderlich.

### ***Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich***

#### *Torsade de pointes-induzierende Substanzen:*

- Klasse Ia Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium),
- Bestimmte Antipsychotika:
  - o Phenothiazine (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin),

- Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid),
- Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol),
- Andere Antipsychotika (z.B. Pimozid),
- Andere Substanzen: (z.B. Bepridil, 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 (begünstigt durch Hypokaliämie). Kontrolle der Hypokaliämie und ggf. Korrektur, bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle von Plasmaelektrolyten und EKG. Es sollen Substanzen verwendet werden, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie Torsades de pointes hervorzurufen.

*Nichtsteroidale Antiphlogistika (systemisch), inklusive selektive COX-2 Inhibitoren, hochdosierte Acetylsalizylsäure ( $\geq 3$  g/Tag)*

Mögliche Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung von Indapamid. Risiko eines akuten Nierenversagens bei dehydrierten Patienten (Verminderung der glomerulären Filtration). Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen; die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

*Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) - Hemmer*

Bei Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer kann es bei Patienten mit bereits bestehender Natriumverarmung (insbesondere bei Nierenarterienstenose) zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und/oder eines akuten Nierenversagen kommen.

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

- entweder das Diuretikum 3 Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abzusetzen und dann, bei Notwendigkeit, ein kaliumausschwemmendes Diuretikum wieder zu verordnen
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und dann allmählich zu steigern.

*Bei dekompensierter Herzinsuffizienz* soll mit einer sehr niedrigen ACE-Hemmer-Dosis begonnen werden, möglicherweise nachdem die Dosierung des gleichzeitig verabreichten 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 mit kaliumspiegelsenkender Wirkung:*

*Amphotericin B (i.v.),*

*Gluko- und Mineralokortikoide (systemisch),*

*Tetracosactid,*

*stimulierende Laxantien.*

Das Risiko einer Hypokaliämie ist erhöht (additive Wirkung). Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels. Dies ist insbesondere bei Patienten unter einer gleichzeitigen Behandlung mit Digitalispräparaten zu beachten. Diese Patienten sollten nicht-stimulierender Laxantien anwenden.

*Baclofen*

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen und bei Therapiebeginn die Nierenfunktion zu überprüfen.

#### *Digitalispräparate*

Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen, die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.

#### ***Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern***

##### *Allopurinol*

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

#### ***Folgende Kombinationen sollten sorgfältig überprüft werden***

##### *Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren):*

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

##### *Metformin:*

Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Laktatazidose aufgrund der Möglichkeit einer funktionellen Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer Diuretika-Therapie, 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 jodhaltige Kontrastmittel in hohen Dosen verwendet werden. Rehydratation der Patienten vor Verabreichung des Kontrastmittels.

##### *Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika:*

Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung und ein erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

##### *Kalzium(salze)*

Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Kalziumausscheidung im Urin.

##### *Ciclosporin, Tacrolimus*

Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Plasma ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

##### *Kortikoide, Tetracosactid (systemisch)*

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

#### **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 Plasma-Volumen 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 Vigilanz. Es kann jedoch durch die Blutdrucksenkung, insbesondere zu Beginn der Therapie oder bei Hinzunahme eines weiteren Antihypertensivums zu unterschiedlichen Reaktionen kommen. Infolgedessen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen vermindert sein.

#### **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 ( $> 1/10$ ); häufig ( $> 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $> 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $> 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), unbekannte Häufigkeit (aufgrund der vorhandenen Daten nicht beurteilbar).

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4.)

Selten: Hypochlorämie, Hypomagnesiämie

Sehr selten: Hyperkalzämie

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Selten: Schwindelgefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Parästhesie

Nicht bekannt: Synkope

#### *Augenerkrankungen*

Nicht bekannt: Myopie, Verschwommene Sicht, Sehstörungen, akutes Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss

#### *Herzkrankungen*

Sehr selten: Arrhythmien,

Nicht bekannt: Torsade de pointes (potentiell fatal) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.4)

#### *Gefäßerkrankungen*

Sehr selten: Hypotonie

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Gelegentlich: Erbrechen

Selten: Übelkeit, Verstopfung, Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Sehr selten: abnorme Leberfunktion

Nicht bekannt: Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Hepatitis

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen, makulopapulöser Ausschlag

Gelegentlich: Purpura

Sehr selten: Angioödem, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom

Nicht bekannt: Möglichkeit der Verschlechterung eines vorbestehenden akuten Lupus erythematoses disseminatus, Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)

### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Sehr selten: Niereninsuffizienz

### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Nicht bekannt: Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Myalgie, Rhabdomyolyse

### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion

### *Untersuchungen*

Nicht bekannt: Verlängerung des QT-Intervall (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), erhöhte Blutzuckerwerte (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Blutharnsäurewerte (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Leberenzymwerte.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

- Indapamid 1,5 mg: 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 2,5 mg: 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 und Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Webseite: <http://www.basg.gv.at>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Bis zu einer Dosis von 40 mg, also dem 27fachen der therapeutischen Dosis, kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen.

Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser-/Elektrolythaushalts (Hyponatriämie, Hypokaliämie), klinisch kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrheitszuständen, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

### Behandlung

Sofortmaßnahmen sind Entgiftung durch Magenspülung und/oder Verabfolgung von Aktivkohle und anschließend Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes in einem darauf spezialisierten Zentrum.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sulfonamide, rein ATC-Code: C 03 BA 11

### Wirkmechanismus

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit 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 Phase II und III erwies sich Indapamid als Monotherapie über 24 Stunden als blutdrucksenkend wirksam. Die antihypertensive Wirkung wurde bereits mit Dosierungen erzielt, bei denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach ausgeprägt waren.

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

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen 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);
- kohlehydratstoffwechselneutral ist: Auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei der Darreichungsform von Indapamid 1,5 mg handelt es sich um eine Retard-Formulierung, die den Wirkstoff verzögert freisetzt.

### *Resorption*

Das aus der Matrix freigesetzte Indapamid wird rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird zwar die Resorptionsgeschwindigkeit geringfügig erhöht, doch bleibt die insgesamt resorbierte Wirkstoffmenge davon unbeeinflusst. Der maximale Plasmaspiegel nach einer Einzeldosis wird ca. 12 Stunden nach Einnahme erreicht. Durch wiederholte Verabreichung lassen sich die zwischen zwei Gaben auftretenden Plasmaspielschwankungen herabsetzen. Es bestehen intraindividuelle Schwankungen.

### *Verteilung,*

Indapamid wird zu 79 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (im Mittel bei 18 Stunden). Der Steady-State wird nach 7 Tagen erreicht. Auch bei wiederholter Verabreichung kommt es nicht zur Akkumulation von Indapamid.

### *Biotransformation*

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

### *Besondere Patientengruppen*

Die pharmakokinetischen Parameter des Wirkstoffes sind bei niereninsuffizienten Patienten nicht signifikant verändert.

## 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 8000fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Exazerbation der diuretischen Eigenschaften von Indapamid. Die Hauptvergiftungssymptome in den akuten Toxizitätsstudien 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

Hypromellose  
Cellulosepulver  
Lactose-Monohydrat  
hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat.

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blistern (Alu Folie, PVC/PVDC Folie): 10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90 oder 100 Retardtabletten in einer Schachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slowenien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-31597

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.09.2012

Datum der Verlängerung der Zulassung: 04.02.2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

05/2023

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.