

Indapamid PUREN 2,5 mg Hartkapseln



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indapamid PUREN 2,5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 2,5 mg Indapamid 0,5 H₂O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Hartkapsel enthält 110,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Orangefarbene Hartgelatine kapseln, die mit einem weißen, geruchlosen Pulver gefüllt sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene:

Für Erwachsene beträgt die empfohlene Tagesdosis 2,5 mg Indapamid (entsprechend 1 Hartkapsel).

Eine Dosiserhöhung bewirkt keine Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung, sondern nur eine Steigerung der diuretischen und kaliuretischen Effekte.

Kinder und Jugendliche:

Indapamid PUREN wird mangels Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen empfohlen.

Art und Dauer der Anwendung:

Indapamid sollte nach dem Frühstück unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Indapamid darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Indapamid, andere Sulfonamidderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Niereninsuffizienz
- schweren Leberfunktionsstörungen oder hepatischer Enzephalopathie
- Hypokaliämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Gicht und Hyperurikämie

- systemischem Lupus erythematoses

Warnhinweise:

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter der Behandlung mit Thiazid-verwandten Diuretika zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen. In diesem Fall ist die Behandlung mit dem Diuretikum sofort abzusetzen.

Photosensitivität:

Es wurde im Zusammenhang mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen über Fälle von Photosensitivitätsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls während der Behandlung eine Photosensitivitätsreaktion auftritt, wird empfohlen, die Behandlung sofort 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.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Wasser- und Elektrolythaushalt:

Kaliumplasmaspiegel:

Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko von Thiaziden und verwandten Diuretika dar. Das Risiko des Auftretens einer Hypokaliämie (< 3,4 mmol/l) ist insbesondere bei bestimmten Risikogruppen, d. h. bei älteren und/oder unterernährten Patienten, die mit mehreren Arzneimitteln behandelt werden, sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und solchen mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei diesen Patienten erhöht eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen.

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.

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).

Natriumplasmaspiegel:

Dieser ist vor Therapiebeginn zu kontrollieren und danach in regelmäßigen Abständen. Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernstesten Folgen kommen. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar; bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sind engmaschige Kontrollen durchzuführen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Calciumplasmaspiegel:

Thiazide und verwandte Diuretika können die Calciumausscheidung im Urin vermindern und einen geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Calciumplasmaspiegels verursachen. Eine manifeste Hyperkalzämie kann auch durch einen nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein. Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzubrechen.

Blutzuckerspiegel:

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

Harnsäurespiegel:

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann eine verstärkte Neigung zu Gichtanfällen bestehen.

Nierenfunktion und Diuretika:

Thiazide und verwandte Diuretika sind nur bei normaler bzw. höchstens geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininserumspiegel < 25 mg/l, d. h. < 220 µmol/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 bestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom:

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratischen Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transients Myopie und einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer Verschlechterung der Sehfähigkeit oder akute Augenschmerzen ein, die typischerweise innerhalb einiger Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung auftreten. Ein unbehandeltes Winkelverschlussglaukom kann

Indapamid PUREN 2,5 mg Hartkapseln



zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Arzneimittelleinnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss möglicherweise in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelverschlussglaukom zu entwickeln.

Auswirkung bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken:

Die Anwendung von Indapamid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung dieses Arzneimittels zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 12 Jahren sind aufgrund fehlenden Erkenntnismaterials von der Anwendung auszunehmen.

Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Indapamid PUREN nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden Arzneimittel und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

Lithium:

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

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich:

Torsades de pointes induzierende Substanzen:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid),
- bestimmte Antipsychotika: Phenothiazine (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol),
- Andere: Bepridil, Cisaprid, Diphe-manil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v.

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. Es sollten bevorzugt Substanzen angewendet werden, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie Torsades de pointes hervorzurufen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (systemisch), inklusive selektive COX-2-Inhibitoren, hochdosierte Salicylsäure (≥ 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, und die Nierenfunktion ist bei Therapiebeginn zu kontrollieren.

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, ggf. zusätzlich ein kaliumausschwemmendes Diuretikum anzuwenden
- 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 Laxanzien:

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung). Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels. Dies ist insbesondere unter einer gleichzeitigen Behandlung mit Herzglycosiden zu beachten. Es sind nicht-stimulierende Laxanzien anzuwenden.

Baclofen:

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung. Für ausreichende Flüssig-

keitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

Herzglycoside:

Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxischen Nebenwirkungen der Herzglykoside. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung, sowie ggf. Anpassung der Therapie.

Bei folgenden Kombinationen ist besondere Aufmerksamkeit erforderlich:

Allopurinol:

Die gleichzeitige Anwendung mit Indapamid kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Bei folgenden Kombinationen sind ferner Wechselwirkungen möglich:

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 Schleifen-diuretika.

Metformin ist daher nicht anzuwenden, wenn das Serumkreatinin 15 mg/l (135 μ mol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 μ mol/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 vom Imipramintyp, Neuroleptika:

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

Calcium(salze):

Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus:

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

**Kortikoide, Tetracosactid (systemisch):**

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

Indapamid PUREN sollte daher nicht zusammen mit einem der oben genannten Stoffe angewendet werden, ohne dass der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren 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 Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid/ Metabolite in die Muttermilch übergehen. Indapamid ist eng mit den Thiaziddiuretika verwandt, welche während des Stillens mit einer Verringerung oder Unterdrückung des Milchflusses in Zusammenhang gebracht wurden. Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten und Hypokaliämie können auftreten.

Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Indapamid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Reproduktionsstudien an weiblichen und männlichen Ratten haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität des Menschen zu erwarten.

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, in Kombination mit anderen Antihypertensiva, Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypokaliämie, Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut bei allergisch bzw. asthmatisch prädisponierten Patienten und makulopapulöse Ausschläge.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (> 1/10)
Häufig (> 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herz- und Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Arrhythmien, Hypotonie.

Nicht bekannt: Torsade de pointes (möglicherweise tödlich verlaufend, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Aplastische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose und Thrombozytopenie, hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Parästhesien.

Nicht bekannt: Synkope

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Erbrechen

Selten: Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Nierenversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut bei allergisch bzw. asthmatisch prädisponierten Patienten Makulopapulöser Ausschlag.

Gelegentlich: Purpura, Urtikaria.

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

Nicht bekannt: Möglichkeit einer Exazerbation eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematodes, es wurde über Einzelfälle von Photosensitivitätsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Abnorme Leberfunktion, Hepatitis.

Nicht bekannt: Bei Leberinsuffizienz Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokaliämie

Gelegentlich: Hyponatriämie

Selten: Hypochlorämie, Hypomagnesiämie

Sehr selten: Hyperkalzämie

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Aderhauterguss

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion

Untersuchungen

Sehr selten: Erhöhung der leberspezifischen Enzyme

Nicht bekannt: Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), erhöhte Blutzuckerwerte, erhöhte Blutharnsäurewerte

Hinweise

Bei langfristiger Anwendung von Indapamid sollten die Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium, Calcium, sowie die harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen regelmäßig kontrolliert werden.

Der Blutglucosespiegel sollte bei Diabetikern regelmäßig kontrolliert werden, da es zu einer Änderung der Glucosetoleranz kommen kann.

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 1,5mg: 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.

Indapamid PUREN 2,5 mg Hartkapseln



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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bis zu einer Dosis von 40 mg kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen.

Symptome einer Überdosierung äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie).

Klinisch kann es zu gastrointestinalen Störungen (Übelkeit, Erbrechen), Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schwäche, Schläfrigkeit, Verwirrheitszuständen, sowie zu Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

Behandlung

Die Sofortmaßnahmen schließen die schnelle Entgiftung durch Magenspülung und/oder Verabreichung von Medizinalkohol sowie Sicherung der vitalen Parameter ein. Danach steht vor allem eine adäquate Behandlung der Wasser- und Elektrolytstörungen unter stationären Bedingungen im Vordergrund.

Indapamid ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 Chlorausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

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 arteriellen Widerstands sowie des peripheren Gesamtwiderstands in Zusammenhang.

In 4 kontrollierten klinischen Studien an insgesamt ca. 150 hypertensiven Patienten (ca. 70 Patienten erhielten 2,5 mg Indapamid pro Tag) zeigte Indapamid eine vergleichbare Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie wie Referenzantihypertensiva nach 6 Monaten Behandlungsdauer.

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 mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Indapamid wird nach oraler Gabe schnell und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Bei täglicher Applikation von 2,5 mg Indapamid oral stellt sich nach 2 Tagen eine Steady-State-Plasmakonzentration ein (ca. 30 µg/l).

Verteilung

Indapamid wird zu 76 bis 79 % an Plasmaproteine gebunden und konzentriert sich in der glatten Gefäßmuskulatur infolge einer hohen Affinität zum Elastin. Ebenfalls bindet es sich in den Erythrozyten an die Carboanhydrase, ohne das Enzym zu hemmen.

Die Halbwertszeit beträgt beim Menschen 15 bis 18 Stunden und wird nicht durch eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst. Es ergeben sich maximale Plasmakonzentrationen und Steady-State-Werte wie bei Patienten mit normaler Nierenleistung. Dies gilt auch für dialysepflichtige Patienten.

Nach Verabreichung von radioaktivem Indapamid konnten etwa 93 % der radioaktiven Substanz im Plasma wiedergefunden werden, was auf eine hohe Bioverfügbarkeit hinweist. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass die Nahrungsaufnahme keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Indapamid hat und dass die gleichzeitige Einnahme von Antacida, z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid-Gels, ebenfalls keine signifikante Verringerung bewirkt.

Metabolismus

Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal. Mit dem Harn werden 60-70 % der Dosis ausgeschieden, davon nur 7 % unverändert, der Rest in Form von 19 pharmakologisch inaktiven Metaboliten. 16-20 % werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die renale Clearance beträgt 5-9 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Parameter sind bei niereninsuffizienten Patienten unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

siehe Punkt 4.9 Überdosierung

b) Chronische Toxizität

Indapamid wurde in Dosen von 25 bis 150 mg/kg KG oral über zwei Monate an Mäusen und 100 bis 300 mg/kg über drei Monate an Ratten verabreicht und von diesen Labortierarten gut vertragen. Obwohl keine ungewöhnlichen substanzbedingten histologischen Befunde auftraten, wurde bei den höheren Dosierungen eine Verstärkung spontan auftretender renaler und kardialer Läsionen festgestellt.

40 mg/kg über acht Wochen i.v. verabreicht, verursachten keine toxischen Effekte bei der Maus.

Beagle-Hunde zeigten ab einer Dosis von 200 mg/kg KG täglich, über 26 Wochen verabreicht, Abmagerung, Appetitlosigkeit, Hypokaliämie und Hypochlorämie.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In vitro- und *in vivo*-Untersuchungen zur Mutagenität von Indapamid verliefen negativ.

Studien an Mäusen und Ratten mit Dosen von 10 – 100 mg/kg täglich über 21 bzw. 24 Monate ergaben keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial von Indapamid.

d) Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Embryotoxizität oder Teratogenität.

Die pränatale Exposition von Indapamid führte in Studien an Ratten und Kaninchen zu erhöhten Resorptionsraten und Wachstumsretardierungen. Ab 25 mg/kg KG wurden bei Ratten vermehrt Hydronephrosen beobachtet.

Die Fertilität wurde bei männlichen oder weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt.



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Chinolingelb (E 104)

Erythrosin (E 127).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen

30 Hartkapseln

50 Hartkapseln

100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG

Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

Telefon: 089/558909 - 0

Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

26346.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNDERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

27. September 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

28. Januar 2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig