

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 1,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 144,22 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, befilmte Retardtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten werden angewendet zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Tablette pro 24 Stunden, vorzugsweise morgens, unzerteilt und unzerkaut mit Wasser einnehmen.

Höhere Dosen steigern die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid nicht, sondern erhöhen den diuretischen 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 die 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 PUREN 1,5 mg Retardtabletten behandelt werden, wenn ihre Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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 Leberfunktionsstörungen.
- Hypokaliämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter der Behandlung mit Thiazid-verwandten Diuretika zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen, insbesondere bei Vorliegen von Elektrolytstörungen, die sich zu einem hepatischen Koma entwickeln kann. In diesem Fall ist die Behandlung mit dem Diuretikum sofort abzusetzen.

Lichtempfindlichkeit

Es wurde im Zusammenhang mit Thiaziden und Thiazid-verwandten Diuretika über Fälle von Photosensibilitätsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls während der Behandlung eine Photosensibilitätsreaktion 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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wasser- und Elektrolythaushalt:

- Natriumplasmaspiegel:
Dieser ist vor Therapiebeginn zu kontrollieren und danach in regelmäßigen Abständen. 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 sehr ernsten Folgen kommen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust von Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.
- Kaliumplasmaspiegel:
Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko von Thiaziden und verwandten Diuretika dar. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie. Das Risiko des Auftretens einer Hypokaliämie ($< 3,4$ mmol/l) muss bei bestimmten Risikogruppen, d. h. bei älteren, unterernährten Patienten mit oder ohne gleichzeitige Behandlung mit mehreren Arzneimitteln, sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und solchen mit Herzinsuffizienz,

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



vermieden werden. Bei diesen Patienten erhöht eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Digitalis-Präparaten 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.

- **Calciumplasmaspiegel:**
Thiazide und verwandte Diuretika können die Calciausscheidung 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.
- **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 Abschnitte 4.5 und 4.8).

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:

Thiazide und verwandte Diuretika sind nur bei normaler oder 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 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.

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 akutes 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 umfassen das akute Einsetzen einer verminderten Sehschärfe

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme des Arzneimittels auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms können auch bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Sonstige Bestandteile:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 wie z. B., aber nicht beschränkt 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 (Droperidol, Haloperidol),
- Andere Antipsychotika (z. B. Pimozid),
- Andere Substanzen: 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* (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 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, und 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).

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



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 Kalium ausschwemmenden 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 Laxanzen:

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 Laxanzen 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. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Aufmerksamkeit:

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. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, falls erforderlich sollte die Therapie angepasst werden.

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.

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



Trizyklische Antidepressiva (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 Ciclosporinblutspiegel, 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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor. Eine längere Exposition gegenüber Thiaziden während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann zu einem erniedrigten Plasmavolumen bei der Mutter sowie einem verringerten uteroplazentaren Blutfluss führen, wodurch eine fetoplazentare Ischämie und Wachstumsstörungen auftreten können.

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 während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamid-Derivaten sowie zu einer Hypokaliämie kommen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Indapamid ist eng mit den Thiaziddiuretika verwandt, die mit einem Rückgang oder sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion in Verbindung gebracht wurden. Indapamid wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten haben keine Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen sind nicht zu erwarten.

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

Normalerweise beeinflusst Indapamid die Reaktionsfähigkeit nicht. Vor allem bei Behandlungsbeginn oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva kann aber durch im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung individuell auftretenden Reaktionen die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hypokaliämie, Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut, bei Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen sowie makulopapulöse Ausschläge.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit Indapamid beobachtet und sind nach der MedDRA-Klassifikation nach Systemorganklasse 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	Nebenwirkung	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	Vertigo	Selten
	Ermüdung	Selten
	Kopfschmerzen	Selten
	Parästhesie	Selten
	Synkope	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Akute Myopie	Nicht bekannt
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Nicht bekannt
	Aderhauterguss	Nicht bekannt
	Sekundäres Winkelverschlussglaukom	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Arrhythmien	Sehr selten
	Torsade de pointes (potenziell 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	veränderte Leberfunktion	Sehr selten
	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Nicht bekannt
	Hepatitis	Nicht bekannt

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



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 einer Exazerbation eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematodes	Nicht bekannt
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Nicht bekannt
	Myalgie	Nicht bekannt
	Rhabdomyolyse	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich
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 Leberenzyme	Nicht bekannt

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

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



4.9 Überdosierung

Symptome:

Bis zu einer Dosis von 40 mg, also dem 27-Fachen 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, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrheitszuständen, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

Therapie:

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

Wirkmechanismus

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit einem Indolring und pharmakologisch mit den Thiazid-diuretika 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 Effekte

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 nur 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.

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 der Darreichungsform von Indapamid 1,5 mg handelt es sich um eine Retardformulierung, die den in einem Matrixsystem gleichmäßig verteilten Wirkstoff verzögert freisetzt.

Indapamid PUREN 1,5 mg Retardtabletten



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.

Biotransformation

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

Indapamid zeigte in Untersuchungen keine mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften. Die höchsten p. o. verabreichten Dosen (40- bis 8.000-Fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Steigerung 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. Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Embryotoxizität und Teratogenität. Die Fertilität war weder bei männlichen noch weiblichen Ratten eingeschränkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

**Indapamid PUREN
1,5 mg Retardtabletten**



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/Al-Blisterpackungen.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG

Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

Telefon: 0 89 558909 - 0

Telefax: 089 558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

68448.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig