

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Indapamid AL 1,5 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält 1,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Retardtablette enthält 144,22 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Retardtablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Indapamid AL 1,5 mg Retardtabletten wird angewendet zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Tablette pro 24 Stunden, vorzugsweise morgens.

Höhere Dosen steigern die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid nicht, verstärken jedoch den saluretischen Effekt.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Bei älteren Patienten muss der Plasmakreatininwert unter Berücksichtigung des Alters, Gewichts und Geschlechts angepasst werden. Ältere Patienten können mit Indapamid AL 1,5 mg behandelt werden, wenn ihre Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

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

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur dann voll wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist die Behandlung kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette soll mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) geschluckt werden. Die Tablette soll nicht gekaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Sulfonamidderivate oder einen

der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- schwere Niereninsuffizienz,
- hepatische Enzephalopathie oder schwere Leberfunktionsstörungen,
- Hypokaliämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Bei Lebererkrankungen kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist, zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen, die sich zu einem hepatischen Koma entwickeln kann. In diesem Fall sind Diuretika sofort abzusetzen.

Lichtempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wird eine weitere Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, so wird empfohlen, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzten Hautareale zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wasser- und Elektrolythaushalt

● Natriumplasmaspiegel

Dieser ist vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. 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). Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernstesten 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 einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen dar. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel <3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d.h. bei älteren, unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit 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 und zwar unabhängig davon, ob dieses angeboren oder erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie sowie einer Bradykardie begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden Torsade de pointes.

In allen oben genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich. Die 1. Kontrolle sollte in der 1. Woche nach Therapiebeginn erfolgen.

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 Abschnitte 4.5 und 4.8).

● Calciumplasmaspiegel

Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Calciumausscheidung im Urin sowie zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Calciumplasmaspiegels kommen. Eine manifeste Hyperkalzämie kann auch aufgrund eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein. Vor einer 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 eine verstärkte Neigung zu Gichtanfällen bestehen.

Nierenfunktion und Diuretika

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe 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 diuretika-bedingten 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 Engwinkelglaukom
Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Ge-

Indapamid AL 1,5 mg Retardtabletten

ALIUD PHARMA

sichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen des Arzneimittels dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Indapamid AL 1,5 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Indapamid AL 1,5 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten

Lithium

Erhöhung des Lithiumplasmaspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzfreien 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

Torsade 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),
- 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. Bepridil, Cispripid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v., Methadon, Astemizol, Terfenadin).

Erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes (begünstigt durch Hypokaliämie). 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 Torsade 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.

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 3 Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie absetzen 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.), Gluco- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxanzien

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 Laxanzien 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 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 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

Blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

Calcium(salze)

Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus

Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Blut 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

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/Metaboliten 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.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

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 be-

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	Myopie	nicht bekannt
	verschommenes Sehen	nicht bekannt
	Sehstörungen	nicht bekannt
	akutes Engwinkelglaukom	nicht bekannt
	Choroidaler Erguss	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
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 Knochenkrankungen	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

(Fortsetzung Seite 4)

**Indapamid AL 1,5 mg
Retardtabletten**

ALIUD PHARMA

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
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

trug 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.

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.

Behandlung

Sofortmaßnahmen: Entgiftung durch Magenspülung und/oder Verabreichung von Medizinalkohle. Danach Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes in einem darauf spezialisierten Zentrum.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit einem Indolring und pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt. Der Wirkmechanismus besteht in einer 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. Die antihypertensive Wirkung wurde bereits mit Dosierungen erzielt, bei denen der diuretische Effekt noch schwach ausgeprägt war.

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

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 Hypertonikern mit Diabetes mellitus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Indapamid AL 1,5 mg handelt es sich um eine Retardformulierung, bei der die verzögerte Wirkstoff-Freisetzung auf einem Matrixsystem, in welchem der Wirkstoff verteilt ist, basiert.

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). *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

In Tests zeigte Indapamid keine mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften.

Die höchsten p.o. verabreichten Dosen (40- bis 8000-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: Hypromellose (E 464), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), vorverkleisterte Stärke (Mais).

Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 6000 (E 1521), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

68533.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. März 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. November 2015

10. Stand der Information

Mai 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin