1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natrilix® 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette Natrilix enthält 2,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 59,25 mg Lactose-Monohydrat, entsprechend 56,29 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arterielle Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene:
Für Erwachsene beträgt die empfohlene Tagesdosis 1 Filmtablette Natrilix (entsprechend 2,5 mg Indapamid pro Tag).

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

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
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

Natrilix darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Sulfonamidderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Niereninsuffizienz
- schweren Leberfunktionsstörungen oder hepatischer Encephalopathie
- Hypokaliämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Hyperurikämie und Gicht
- systemischem Lupus erythematodes

Warnhinweise

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist, zu einer hepatischen Encephalopathie kommen, die sich zu einem hepatischen Koma entwickeln kann. In diesem Fall ist das Diuretikum 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.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

➢ Wasser- und Elektrolythaushalt

Kaliumplasmaspiegel:
Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit eng 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 (Kalium-

plasmaspiegel < 3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d.h. bei älteren und/oder unterernährten und/oder 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 auch 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 Torsade 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 sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernsten 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 (s. Abschnitte 4.8 und 4.9).

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 durch einen nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein. Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüse 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 bzw. höchstens geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininserumspiegel < 25 mg/l bzw. < 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 vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

➢ Leistungssportler

Die Anwendung des Arzneimittels Natrilix kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

➢ 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. Zu den Symptomen gehören akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikation auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Medikamenteneinnahme so schnell wie möglich zu beenden. Wenn der unkontrollierte Augeninnendruck bestehen bleibt, sollten sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte gehören.

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

Sonstige Bestandteile
Natrilix enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem totalen Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Natrilix nicht einnehmen.

Natriumspiegel
Natrilix enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Lithiumspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (verminderte Lithiumausscheidung im Urin). Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels 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, Bretylium),
- Bestimmte Antipsychotika
  Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin),
  Benzamide (z. B. Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid),
  Butyrophenone (z. B. Droperidol, Haloperidol),
- Andere Antipsychotika (z. B. Pimozid),
- Andere Substanzen (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v., Methadon, Astemizol, Terfenadin).

Erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere Torsade 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, Torsade de pointes hervorzurufen.

Nichtsterioidale Antiphlogistika (systemisch), inklusive selektive COX-2 Inhibitoren, hochdosierte Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag:
Mögliche Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung von Indapamid.
Risiko eines akuten Nierenversagens bei Dehydratation (Verminderung der glomerulären Filtration). Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist bei Therapiebeginn zu kontrollieren.

ACE-Hemmer:
Risiko eines starken Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens bei Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit bereits bestehendem Natriummangel (insbesondere bei 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 dann 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 mit kaliumspiegelsenkender Wirkung:
Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien:
Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung). Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels. Dies ist insbesondere unter einer gleichzeitigen Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Es sind nicht-stimulierende Laxantien anzuwenden.

Baclofen:
Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung. Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

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.

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 (insbesonde-

re bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus) kommen. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG, ggf. Anpassung der Therapie.

Metformin:
Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Lactatazidose 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, wenn jodhaltige Kontrastmittel (insbesondere in hohen Dosen) angewendet werden.
Eine Rehydratation ist vor Anwendung des jodhaltigen Kontrastmittels erforderlich.

Trizyklische Antidepressiva *(Imipramintyp),* Neuroleptika:
Blutdrucksenkende Wirkung und Risiko einer orthostatischen Hypotonie erhöht (additive Wirkung).

Calcium(salze):
Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus:
Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Serum 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 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 Natrilix 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.
Natrilix wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

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 so weit 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, Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

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 Reakionen sowie makulopapulöse Ausschläge.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen, gelistet unter den folgenden Häufigkeiten, wurden während der Behandlung mit Indapamid beobachtet:
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 aufgrund der verfügbaren Datenlage nicht abschätzbar).

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	Schwindelgefühl	Selten
	Ermüdung	Selten
	Kopfschmerzen	Selten
	Parästhesien	Selten
	Synkope	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Myopie	Nicht bekannt
	Akutes Winkelverschlussglaukom	Nicht bekannt
	Choroidaler Erguss	Nicht bekannt
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Arrhythmien	Sehr selten
	Torsade de pointes (möglicherweise 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	Abnorme Leberfunktion	Sehr selten
	Bei Leberinsuffizienz besteht die Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Encephalopathie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Nicht bekannt
	Hepatitis	Sehr selten
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut bei allergisch bzw. asthmatisch prädisponierten Patienten	Häufig
	Makulopapulöser Ausschlag	Häufig
	Purpura	Gelegentlich
	Angioödem	Sehr selten
	Urtikaria	Gelegentlich
	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
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Nicht bekannt
	Myalgie	Nicht bekannt
	Rhabdomyolyse	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich
Untersuchungen	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	Nicht bekannt
	Erhöhte Blutzuckerwerte	Nicht bekannt
	Erhöhte Blutharnsäurewerte	Nicht bekannt
	Erhöhte Leberenzymwerte	Sehr selten

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: http://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 sind Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie).
Klinisch kann es zu gastrointestinalen Störungen (Übelkeit, Erbrechen), Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schwäche, Schläfrigkeit, Verwirrtheitszuständen sowie zu Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

Behandlung
Die Sofortmaßnahmen sind Entgiftung durch Magenspülung und/oder Verabreichung von Medizinalkohle sowie Sicherung der vitalen Parameter. Danach steht vor allem eine adäquate Behandlung der Wasser- und Elektrolytstörungen im Vordergrund.

Indapamid ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 geringem 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 wurden, bei denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach ausgeprägt waren.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid steht mit einer Verbesserung der arteriellen Durchblutung und einer Verminderung des peripheren Widerstands und des arteriolären Widerstands 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 Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateau der blutdrucksenkenden Substanz 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 gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Indapamid wird nach oraler Gabe schnell und vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1-2 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).

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

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.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Siehe Punkt 4.9 Überdosierung

Chronische Toxizität
Indapamid wurde in Dosen von 25 bis 150 mg/kg KG oral über zwei Monate an Mäuse 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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
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 Potential von Indapamid.

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

Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Povidon, Magnesiumstearat, Talkum, gebleichtes Wachs, Titandioxid, Glycerol, Natriumdodecylsulfat, Hypromellose, Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

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

Blisterstreifen (PVC/Aluminium)

Originalpackungen mit 30, 50, 90, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

Mitvertreiber:
Servier Deutschland GmbH
Elsenheimerstr. 53
80687 München
Telefon: (089) 5 70 95-01
Telefax: (089) 5 70 95-126

8. ZULASSUNGSNUMMER

6399261.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Februar 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Januar 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig