

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 60,06 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Kapselfüllung:

weißes Pulver

Kapselhülle:

Oberteil: braun, lichtundurchlässig; unbedruckt

Unterteil: karamellfarben, lichtundurchlässig; unbedruckt

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Für Erwachsene beträgt die empfohlene Tagesdosis 1 Hartkapsel (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

Indapamid-CT darf nicht eingenommen werden bei:

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

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Hyperurikämie und Gicht
- systemischem Lupus erythematodes

Warnhinweise

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen. 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.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom 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 akutes Winkelblockglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Arzneimittel-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung muss möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

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. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel < 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

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 (Kreatinin-Serumspiegel < 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 von *Indapamid-CT* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Indapamid-CT* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

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:

- 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, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v.

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.

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

Nichtsteroidale Antiphlogistika (systemisch), inklusive selektive COX-2-Inhibitoren, hochdosierte Salicylate ≥ 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 (insbesondere 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 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, 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.

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

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

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, gelistet unter den folgenden Häufigkeiten, wurden während der Behandlung mit Indapamid beobachtet:

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 (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	Hyperkalzämie	Sehr selten
	Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	Hypochlorämie	Selten
	Hypomagnesiämie	Selten

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Selten
	Ermüdung	Selten
	Kopfschmerzen	Selten
	Parästhesien	Selten
	Synkope	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Akute Myopie	Nicht bekannt
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Nicht bekannt
	Aderhauterguss	Nicht bekannt
	Akutes Winkelblockglaukom	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 Enzephalopathie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Nicht bekannt
	Hepatitis	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	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
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	Nicht bekannt
	Erhöhte Blutharnsäurewerte	Nicht bekannt
	Erhöhung der leberspezifischen Enzyme	Sehr selten

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

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.

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, Verwirrheitszuständen sowie zu Polyurie oder Oligourie 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: C03BA11

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit den Thiazididiuretika 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 arteriellen Widerstand 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 Thiazididiuretika 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.

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

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 Abschnitt 4.9.

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

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur)

Titandioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Eisen(II,III)-oxid

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

Eisen(III)-oxid

Gelatine

Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blisterpackungen

Packung mit 30 Hartkapseln

Packung mit 50 Hartkapseln

Packung mit 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

26345.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. November 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig