

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indapamid Actavis 1,5 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 1,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
144,22 mg Lactose-Monohydrat je Retardtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Retard-Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indapamid Actavis wird angewendet bei essentieller Hypertonie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Alle 24 Stunden ist eine Tablette vorzugsweise morgens im Ganzen und unzerkaut mit Wasser einzunehmen.

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

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4):

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

Thiazide und Thiazid-ähnliche Diuretika zeigen ihre volle Wirksamkeit nur bei normaler bis geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):

Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist eine 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 Actavis behandelt werden, wenn ihre Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Indapamid Actavis 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 sich, insbesondere bei Vorliegen von Elektrolytstörungen, unter Behandlung mit Thiazid-ähnlichen Diuretika eine hepatische Enzephalopathie entwickeln, die in ein hepatisches Koma übergehen kann. In diesem Fall ist das Diuretikum sofort abzusetzen.

Photosensibilität

Unter Behandlung mit Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika wurden Photosensibilitätsreaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls es während der Behandlung zu einer Photosensibilität kommt, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden. Sofern die weitere oder erneute Anwendung des Diuretikums als notwendig erachtet wird, ist ein adäquater Schutz der ausgesetzten Körperpartien vor Sonne oder künstlicher UVA-Bestrahlung zu empfehlen.

Sonstiger Bestandteil

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wasser- und Elektrolythaushalt

Plasma-Natrium

Der Natriumplasmaspiegel ist vor Therapiebeginn und unter Therapie in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar und sollte bei älteren Patienten sowie Patienten mit Leberzirrhose besonders engmaschig durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9). Jede Diuretikabehandlung kann eine Hyponatriämie verursachen, die unter Umständen sehr schwerwiegende Folgen nach sich ziehen kann. Dehydratation und orthostatische Hypotonie infolge einer Hyponatriämie mit Hypovolämie. Der damit einhergehende Chloridverlust kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen: diese Nebenwirkung ist sowohl hinsichtlich der Inzidenz als auch hinsichtlich des Schweregrads als gering einzustufen.

Plasma-Kalium

Ein Kaliumverlust mit Hypokaliämie (< 3,4 mmol/l) stellt das Hauptrisiko der Behandlung mit Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika dar. Hypokaliämie kann Muskelerkrankungen verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schweren Fällen von Hypokaliämie. Das Hypokaliämierisiko muss bei bestimmten Risikogruppen – d.h. bei Menschen im höheren Lebensalter, mit mangelhaftem Ernährungszustand und/oder unter Polymedikation sowie bei Patienten mit Leberzirrhose mit Ödem- bzw. Aszitesbildung, mit koronarer Herzkrankheit oder bei Herzinsuffizienz-Patienten – beachtet werden. Bei diesen Patienten verstärkt

eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Digitalis-Präparaten und erhöht das Risiko für kardiale Arrhythmien.

Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit kongenital oder iatrogen verlängertem QT-Intervall. Die Hypokaliämie begünstigt hier, ebenso wie eine Bradykardie, das Auftreten schwerer Arrhythmien, insbesondere der möglicherweise lebensbedrohlichen Torsades de pointes.

In allen genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle im Verlauf der ersten Behandlungswoche erfolgen sollte.

Jede festgestellte 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).

Plasma-Kalzium

Thiazide und Thiazid-ähnliche Diuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und so einen leichten, transienten Anstieg des Kalziumplasmaspiegels verursachen. Bei manifester Hyperkalzämie ist an einen vorbestehenden, unerkannten Hyperparathyreoidismus zu denken. Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzusetzen.

Blutzucker

Bei Diabetikern muss der Blutzuckerspiegel, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypokaliämie, unbedingt regelmäßig kontrolliert werden.

Harnsäure

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann es vermehrt zu Gichtanfällen kommen.

Nierenfunktion und Diuretika

Thiazide und Thiazid-ähnliche Diuretika entfalten nur bei normaler bis geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin unter etwa 25 mg/l, d.h. < 220 µmol/l beim Erwachsenen) ihre volle Wirksamkeit. Bei älteren Patienten ist dieser Serumkreatininwert nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen.

Durch diuretikainduzierten Wasser- und Natriumverlust zu Beginn der Therapie kann es zu einer Hypovolämie mit Verminderung der glomerulären Filtrationsrate kommen. Die möglicherweise resultierende transiente funktionelle Niereninsuffizienz mit Anstieg von Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin im Serum bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verstärken.

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.

Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf.

Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist, die Arzneimittelaufnahme so rasch wie möglich abzusetzen.

Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, falls der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden kann.

Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Leistungssportler

Leistungssportler sind darauf aufmerksam zu machen, dass der in dem Arzneimittel enthaltene Wirkstoff bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von der gleichzeitigen Anwendung mit folgenden Wirkstoffen wird abgeraten

Lithium

Anstieg des Lithiumplasmaspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (mit verminderter Lithiumausscheidung im Urin). Ist die Diuretikatherapie unumgänglich, sind engmaschige Kontrollen des Lithiumplasmaspiegels und eine Dosierungsanpassung erforderlich.

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich

Torsades-de-pointes-induzierende Substanzen, wie zum Beispiel, aber nicht begrenzt auf:

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid),
- bestimmte Antipsychotika (z.B. Phenothiazine: 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 für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes (Risikofaktor Hypokaliämie). Der Kaliumspiegel ist zu kontrollieren und ggf. zu korrigieren, bevor die Behandlung mit einer solchen Arzneimittelkombination begonnen wird. Unter Therapie müssen klinischer Befund, Plasmaelektrolyte und EKG kontrolliert werden. *Soweit möglich, sollten bei Behandlung mit Indapamid Substanzen angewendet werden, die nicht mit dem Risiko von Torsades de pointes bei Hypokaliämie verbunden sind.*

Nichtsteroidale Antirheumatika (systemisch) einschl. selektiver COX2-Inhibitoren und hoch dosierter Acetylsalicylsäure (≥ 3 g/Tag)

Mögliche Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung von Indapamid. Bei dehydrierten Patienten besteht das Risiko eines akuten Nierenversagens (aufgrund der verminderten glomerulären Filtrationsrate). Für ausreichende Hydrierung des Patienten ist zu sorgen, die Nierenfunktion sollte bei Therapiebeginn kontrolliert werden.

Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer

Bei Einleitung einer ACE-Inhibitor-Therapie bei Patienten mit vorbestehendem Natriummangel (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose) besteht das Risiko eines plötzlichen Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens.

Wenn bei *Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie möglicherweise zu einer Natriumverarmung geführt hat, muss

- entweder das Diuretikum drei Tage vor Beginn der ACE-Inhibitor-Therapie abgesetzt und, soweit erforderlich, die Therapie mit einem kaliumausschwemmenden Diuretikum fortgesetzt werden oder
- der ACE-Hemmer zunächst in niedriger und dann in allmählich ansteigender Dosis verabreicht werden.

Bei *dekompensierter Herzinsuffizienz* sollten ACE-Hemmer anfangs in sehr niedriger Dosis eingesetzt und die Dosierung gleichzeitig angewendeter kaliumausschwemmender Diuretika möglichst zuvor reduziert werden.

Auf jeden Fall ist die Nierenfunktion (Plasmakreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Therapie zu überwachen.

Sonstige zur Hypokaliämie führende Mittel, Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralocorticoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien

Erhöhtes Hypokaliämie-Risiko (durch additive Wirkung). Die Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels ist erforderlich. Dies ist insbesondere bei gleichzeitiger Digitalis-Behandlung zu beachten. Bevorzugt sind nichtstimulierende Laxantien anzuwenden.

Baclofen

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung. Für eine ausreichende Hydratation ist zu sorgen und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

Digitalis-Präparate

Eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, und die Therapie ggf. anzupassen.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Allopurinol

Gleichzeitige Behandlung mit Indapamid kann die Häufigkeit von Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen.

Bei folgenden Kombinationen sind Wechselwirkungen möglich

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren)

Sinnvoll angewendet, kann diese Kombination bei bestimmten Patienten nützlich sein. Dennoch kann es dabei (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus) zu einer Hypokaliämie oder Hyperkaliämie kommen. Kaliumplasmaspiegel und EKG sind zu kontrollieren und die Therapie, falls erforderlich, anzupassen.

Metformin

Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Laktazidose durch funktionelle Niereninsuffizienz unter Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika). Metformin sollte daher nicht angewendet werden, wenn der Serumkreatininspiegel 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.

Jodhaltige Kontrastmittel

Bei Diuretika-bedingter Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, insbesondere wenn hohe Dosen jodhaltiger Kontrastmittel angewendet werden.

Eine Rehydratation ist vor Anwendung des jodhaltigen Kontrastmittels erforderlich.

(Trizyklische) Antidepressiva vom Imipramintyp, Neuroleptika

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

Kalzium(salze)

Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Kalziumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus

Auch ohne begleitenden Flüssigkeits- oder Natriummangel besteht das Risiko erhöhter Kreatininaspekte ohne begleitende Änderung der Ciclosporinspiegel.

Corticosteroide, Tetracosactid (systemisch):

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Indapamid während der Schwangerschaft 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 Wirkung 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. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamidderivaten und Hypokaliämie können auftreten. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Indapamid ist eng verwandt mit den Thiazid-Diuretika, welche mit einer Verringerung oder Unterdrückung des Milchflusses während des Stillens in Zusammenhang gebracht werden.

Indapamid ist während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Studien zur Feststellung der Reproduktionstoxizität zeigten keine Auswirkung auf die Fertilität von weiblichen und männlichen Raten (siehe Abschnitt 5.3). Es wird von keiner Auswirkung auf die menschliche Fruchtbarkeit ausgegangen.

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

Indapamid beeinflusst die Vigilanz nicht. Bei bestimmten Patienten können jedoch im Zusammenhang mit dem Absinken des Blutdrucks individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel.

Infolgedessen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen vermindert sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hypokaliämie, Hypersensitivitätsreaktionen, vor allem dermatologische, bei allergisch bzw. asthmatisch prädisponierten Patienten und Personen mit makulopapulösen Hautausschlägen.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Indapamid beobachtet 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 System-organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems				Agranulozytose, Aplastische Anämie, Hämolytische Anämie,	

				Leukopenie, Thrombozyto- penie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypo- kaliämie (siehe Abschnitt 4.4)	Hypo- natriämie (siehe Abschnitt 4.4)	Hypo- chlorämie. Hypo- magnesiämie	Hyperkalzämie	
Erkrankungen des Nerven-systems			Schwindel, Schläfrigkeit, Kopf- schmerzen, Parästhesie		Synkope
Augenerkrankungen					Myopie, Verschwom- menes Sehen, Sehstörungen. Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelver- schlussglaukom
Herzerkrankungen				Arrhythmie	Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen				Hypotonie	
Erkrankungen des Gastro-intestinal-trakts		Erbrechen	Übelkeit, Verstopfung, Mund- trockenheit	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktions- störungen	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leber- insuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Überem- pfindlich- keits- reaktionen, makulo- papulöser Ausschlag	Purpura		Angiödem, Urtikaria, Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom	Möglichkeit der Verschlechte- rung eines vorbestehenden akuten Lupus erythematoses disseminates,

					Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		erektile Dysfunktion			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Niereninsuffizienz	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen					Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Myalgie, Rhabdomyolyse
Untersuchungen					Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), Erhöhte Blutzuckerwerte (siehe Abschnitt 4.4), Erhöhte Blutharnsäurewerte (siehe Abschnitt 4.4), Erhöhte Leberenzymwerte

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Phase II und Phase III - Studien, die Indapamid 1,5mg und 2,5mg verglichen, zeigte die Analyse der Kaliumplasmaspiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:

- Indapamid 1,5mg: Kaliumplasmaspiegel <3.4 mmol/l wurde bei 10% der Patienten und ein Wert von < 3.2 mmol/l bei 4% der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5mg: Kaliumplasmaspiegel <3.4 mmol/l wurde bei 25% der Patienten und ein Wert von < 3.2 mmol/l bei 10% der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,41 mmol/l

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 ÖSTERREICH

4.9 Überdosierung

Symptome

Bis zu einer Dosis von 40 mg, also dem 27fachen der therapeutischen Dosis, wurden unter Indapamid keine toxischen Wirkungen beobachtet. Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie). Klinische Symptome sind Übelkeit und Erbrechen, Hypotonie, Krämpfe, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrheitszustände, Polyurie oder Oligurie bis hin zur Anurie (durch Hypovolämie).

Behandlung

Zu den Sofortmaßnahmen gehört die umgehende Eliminierung der eingenommenen Substanz(en) durch Magenspülung und/oder Gabe von Aktivkohle. Anschließend sollte in einem spezialisierten Zentrum die Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bei Indapamid handelt es sich um ein Sulfonamidderivat mit einem Indolring, das pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt ist. Wirkmechanismus ist die Hemmung der Natriumrückresorption im proximalen Teil des distalen Nierentubulus. Indapamid erhöht die renale Natrium- und Chloridausscheidung sowie in geringerem Umfang auch die Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch wirkt es diuresesteigernd und blutdrucksenkend.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Phase-II- und -III-Studien zur Monotherapie mit Indapamid zeigte sich ein antihypertensiver Effekt über 24 Stunden bereits bei Dosierungen, die nur eine milde Diuresesteigerung verursachten.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid kommt durch eine Verbesserung der arteriellen Compliance und Verminderung des Arteriolenwiderstands sowie des peripheren Gesamtwiderstands zustande.

Unter Indapamid kommt es zu einer Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie.

Bei Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika erreicht die therapeutische Wirkung ab einer bestimmten Dosis ein Plateau, während die Nebenwirkungen darüber hinaus mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Es sollte daher nicht versucht werden, eine unzureichende Wirksamkeit der Therapie durch eine Dosiserhöhung zu kompensieren.

Es konnte gezeigt werden, dass Indapamid bei Hypertonikern kurz-, mittel- und langfristig

- keinen Einfluss auf den Fettstoffwechsel (Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin) hat.
- selbst bei Diabetikern den Kohlenhydratstoffwechsel nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Arzneimittel wird als Retardformulierung hergestellt, bei der der Wirkstoff in einem Einbettungsmaterial verteilt vorliegt, das eine verzögerte Freisetzung von Indapamid erlaubt (Matrix-System).

Resorption

Das aus der Matrix freigesetzte Indapamid wird jeweils rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sich zwar die Resorptionsgeschwindigkeit geringfügig, die Gesamtresorption des Arzneimittels verändert sich jedoch nicht. Nach Einmalgabe wird der maximale Plasmaspiegel ca. 12 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei Mehrfachgabe nehmen die zwischen zwei Gaben auftretenden Plasmaspiegelschwankungen ab. 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 Gleichgewichtszustand wird nach 7 Tagen erreicht. Bei wiederholter Anwendung kommt es nicht zur Kumulation.

Metabolismus

Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal (70 % der Dosis) und fäkal (22 %) in Form von inaktiven Metaboliten.

Risikopatienten

Die pharmakokinetischen Parameter verändern sich bei Niereninsuffizienz nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tests auf mutagene und kanzerogene Eigenschaften von Indapamid zeigten negative Resultate. Unter den höchsten oral an verschiedene Versuchstierarten verabreichten Dosen (entsprechend der 40- bis 8000fachen therapeutischen Dosis) zeigten sich die diuretischen Eigenschaften von Indapamid in übersteigerter Form. Nach intravenöser und intraperitonealer Verabreichung von Indapamid in den Studien zur akuten Toxizität standen die wesentlichen Intoxikationssymptome – Bradypnoe und periphere Vasodilatation – ebenfalls im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Indapamid. Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keine Embryotoxizität oder Teratogenität. Die Fertilität wurde weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Hypromellose
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Überzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PVC-Blisterpackung

Packungsgrößen:

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90 oder 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-28109

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.04.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.08.2012

10. STAND DER INFORMATION

03.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.