

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fludex Retard 1,5 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retard-Filmtablette enthält 1,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 124,5 mg Lactose-Monohydrat
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.
Weiße, runde Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fludex Retard 1,5 mg wird angewendet bei essentieller Hypertonie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Filmtablette pro 24 Stunden, vorzugsweise morgens und unzerkaut mit Wasser einnehmen.
Höhere Dosen steigern die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid nicht, sondern erhöhen den diuretischen Effekt.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):

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

Thiazid und ähnliche Diuretika sind vollständig wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur leicht vermindert ist.

Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):

Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist eine Behandlung kontraindiziert.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4):

Bei älteren Patienten ist der Serumkreatininwert nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen. Ältere Patienten können mit Fludex Retard 1,5 mg behandelt werden, wenn die Nierenfunktion normal oder nur leicht vermindert ist.

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

Zur oralen Einnahme.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, anderen Sulfonamidderivaten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Nierenfunktionsstörungen.
- Hepatische Enzephalopathie oder schwere Leberinsuffizienz.
- Hypokaliämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter Thiaziddiuretika, insbesondere im Falle einer Elektrolytentgleisung, zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen, die in ein hepatisches Koma übergehen kann. In diesem Fall ist das Diuretikum unverzüglich abzusetzen.

Photosensitivität:

Es wurden Fälle von Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen mit Thiazid und thiazidähnlichen Diuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn diese Reaktionen während der Behandlung auftreten, wird ein Absetzen der Therapie empfohlen. Falls eine Wiederverabreichung von Indapamid als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, lichtexponierte Hautstellen vor der Sonne oder künstlichem UVA-Licht zu schützen.

Sonstige Bestandteile:

Patienten mit seltener angeborener Galactoseunverträglichkeit, mit totalem Laktase Mangel oder mit Glukose/Galactose-Malabsorption sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- **Wasser- und Elektrolythaushalt**

- Natriumplasmaspiegel:

Dieser ist vor Therapiebeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle notwendig und sollte vor allem bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose häufiger durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen ernsten Folgen kommen. 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.

- Kaliumplasmaspiegel:

Kaliummangel mit Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit eng verwandten Arzneistoffen dar. Hypokaliämie kann Muskelerkrankungen verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schweren Fällen von Hypokaliämie. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d.h. bei älteren und/oder unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten, sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- und Aszitesbildung, ferner bei Koronarpatienten und solchen mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei diesem Patientenkreis wird durch eine Hypokaliämie auch die Kardiotoxizität von Digitalispräparaten 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 iatrogen erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie sowie einer Bradykardie begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden *Torsades de pointes*.

In all diesen Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen sollte.

Der Nachweis einer Hypokaliämie erfordert eine entsprechende Korrektur. 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).

- **Kalziumplasmaspiegel:**

Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Kalziumausscheidung im Urin und zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Kalziumplasmaspiegels kommen. Eine echte Hyperkalziämie kann durch einen nicht erkannten Hyperparathyreodismus verursacht sein.

Vor einer eventuellen 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 die Neigung zu Gichtanfällen verstärkt werden.

- **Nierenfunktion und Diuretika:**

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler bzw. nur bei geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininserumspiegel < 25 mg/l bzw. < 220 μ mol/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:**

Leistungssportler sind darauf aufmerksam zu machen, dass dieses Arzneimittel einen Wirkstoff enthält, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

- **Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres 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. Symptome schließen akutes Auftreten von verminderter Sehschärfe oder Augenschmerzen mit ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust der Sehkraft führen. Die erste Maßnahme ist ein Abbruch der Arzneimiteleinahme so rasch wie möglich. Wenn der intraokulare Druck unkontrolliert bleibt, muss eine sofortige medizinische oder operative Behandlung in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren für die

Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms könnten eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie in der Anamnese miteinschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

Lithium:

Erhöhung des Lithiumblutspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (verminderte Lithiumausscheidung im Urin). Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels 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, 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 iv, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin iv, Methadon, Astemizol, Terfenadin).

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

Kontrolle der Hypokaliämie und ggf. Korrektur, bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle von Plasmaelektrolyten und EKG.

Es sollen Substanzen verwendet werden, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie Torsades de pointes hervorzurufen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (systemisch), inklusive selektiver COX-2 Inhibitoren, hochdosierte Acetylsalicylsäure (≥ 3g/Tag):

Mögliche Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung von Indapamid.

Risiko eines akuten Nierenversagens bei dehydrierten Patienten (Verminderung der glomerulären Filtration). Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen; die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer:

Risiko eines plötzlichen Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens zu Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit bereits bestehender Natriumverarmung (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, bei Notwendigkeit, ein kaliumausschwemmendes Diuretikum wieder zu verordnen,
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und dann allmählich zu steigern.

Bei dekompensierter Herzinsuffizienz soll mit einer sehr niedrigen ACE-Hemmer-Dosis begonnen werden, möglicherweise nachdem die Dosierung des gleichzeitig verabreichten 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 (iv), Gluco- und Mineralkortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien:

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung).

Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasma spiegels. Dies ist insbesondere unter einer gleichzeitigen Behandlung mit Digitalispräparaten zu beachten. Anwendung nicht-stimulierender Laxantien.

Baclofen:

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen und bei Therapiebeginn die Nierenfunktion zu überprüfen.

Digitalispräparate:

Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen, die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside.

Kontrolle des Kaliumplasma spiegels, Magnesiumplasma spiegels und EKG, ggf. Anpassung der Therapie.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern:

Allopurinol:

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

Folgende Kombinationen sollten sorgfältig überprüft werden

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 Diabetikern) kommen. Kontrolle des Kaliumplasma spiegels und EKG, ggf. 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 jodhaltige Kontrastmittel in hohen Dosen verwendet werden. Rehydratation vor Verabreichung des Kontrastmittels.

Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika:

Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung und ein erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

Kalzium(salze):

Risiko einer Hyperkalziämie durch verminderte Kalziumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus:

Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Plasma 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

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 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 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 Systemorganklasse	Nebenwirkungen	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
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Selten
	Schläfrigkeit	Selten
	Kopfschmerzen	Selten
	Parästhesie	Selten
	Synkope	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Myopie	Nicht bekannt
	Verschwommene Sicht	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Nicht bekannt
	Akutes Winkelverschlussglaukom	Nicht bekannt
	Aderhauterguss	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Arrhythmie	Sehr selten
	Torsade de pointes (potentiell 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	Leberfunktionsstörungen	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	Überempfindlichkeitsreaktionen	Häufig
	Makulopapulöser Ausschlag	Häufig

Unterhautzellgewebes	Purpura	Gelegentlich
	Angioödem	Sehr selten
	Urtikaria	Sehr selten
	Toxische epidermale Nekrolyse	Sehr selten
	Stevens-Johnson-Syndrom	Sehr selten
	Möglichkeit der Verschlechterung eines vorbestehenden akuten Lupus erythematodes disseminatus.	Nicht bekannt
	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	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 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

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
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Bis zu einer Dosis von 40 mg, also dem 27fachen der therapeutischen Dosis, kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen.

Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts (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 sind eine rasche Elimination durch Magenspülung und/oder Verabfolgung von Aktivkohle. Danach Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes in einem darauf spezialisierten Zentrum.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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 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 Phase II und III erwies sich Indapamid als Monotherapie über 24 Stunden als blutdrucksenkend wirksam, wobei die antihypertensive Wirkung bereits mit Dosierungen erzielt wurde, bei denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach ausgeprägt waren.

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

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen 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);
- kohlehydratstoffwechselneutral ist, auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Das aus der Matrix freigesetzte Indapamid wird rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird zwar die Resorptionsgeschwindigkeit geringfügig erhöht, doch bleibt die insgesamt resorbierte Wirkstoffmenge davon unbeeinflusst.

Der maximale Plasmaspiegel nach einer Einzeldosis wird ca. 12 Stunden nach Einnahme erreicht. Durch wiederholte Verabreichung lassen sich die zwischen zwei Gaben auftretenden Plasmaspiegelschwankungen herabsetzen.

Es bestehen intraindividuelle Schwankungen.

Verteilung

Indapamid wird zu 79% an Plasmaproteine gebunden.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (im Mittel bei 18 Stunden).

Der Steady-State wird nach 7 Tagen erreicht.

Auch bei wiederholter Verabreichung kommt es nicht zur Akkumulation.

Metabolismus

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

Hochrisikopatienten

Die pharmakokinetischen Parameter sind bei niereninsuffizienten Patienten unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tests mit Indapamid auf mutagene und kanzerogene Eigenschaften zeigten negative Resultate. Die höchsten p.o. verabreichten Dosen (40 bis 8000-fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Exazerbation 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.

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

Tablette:

Hochdisperses Siliciumdioxid

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat

Povidon

Film:

Glycerol

Hypromellose

Macrogol 6000

Magnesiumstearat

Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90 oder 100 Filmtabletten in Blistern (PVC/Aluminium).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: Packung zu 30 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-21433

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06/05/1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.02.2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.