

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

Indapamid-Hemihydrat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 2,5 mg Indapamid-Hemihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 50,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Indapamid Heumann sind weiße, runde, bikonvexe 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 Indapamid Heumann (entsprechend 2,5 mg Indapamid-Hemihydrat 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.

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Hyperurikämie und Gicht
- systemischem Lupus erythematoses

Warnhinweise

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist, zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen, die sich zu einem hepatischen Koma entwickeln kann. In diesem Fall 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 (Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d. h. bei älteren und/oder unterernährten Patienten 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.

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

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 Abschnitte 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 Hypercalcämie 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 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.

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom 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 Engwinkelglaukom 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 Engwinkelglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte gehören.

Kinder und Jugendliche

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

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

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

Indapamid Heumann enthält Lactose

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

Indapamid Heumann enthält Natrium

Indapamid Heumann enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, 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), Butyrophe-none (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)

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

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.

Nicht-steroidale 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 Mineralocorticoide (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 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 Kaliumplasma-spiegels, Magnesiumplasma-spiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

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 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 Hypercalcämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus

Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Serum ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

Corticoide, Tetracosactid (systemisch)

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

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 Indapamid Heumann während der Schwangerschaft vermieden werden.

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

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 Heumann 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 Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen sowie 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 | Hypercalcämie | Sehr selten |
| | Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4). | Häufig |
| | Hyponatriämie | Gelegentlich |
| | Hypochlorämie | Selten |
| | Hypomagnesiämie | Selten |



| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|---|--|-------------------|
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindelgefühl | Selten |
| | Ermüdung | Selten |
| | Kopfschmerzen | Selten |
| | Parästhesien | Selten |
| | Synkope | Nicht bekannt |
| Augenerkrankungen | Myopie | Nicht bekannt |
| | Verschwommenes Sehen | Nicht bekannt |
| | Sehstörungen | Nicht bekannt |
| | Aderhauterguss | Nicht bekannt |
| | Engwinkelglaukom | 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 |
| | Toxisch epidermale Nekrolyse | Sehr selten |
| | Stevens-Johnson Syndrom | Sehr selten |
| | Möglichkeit einer Exazerbation eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematodes | Nicht bekannt |
| | Lichtempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4) | Nicht bekannt |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Muskelspasmen | Nicht bekannt |
| | Muskelschwäche | Nicht bekannt |
| | Myalgie | Nicht bekannt |
| | Rhabdomyolyse | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Nierenversagen | Sehr selten |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Erektile Dysfunktion | Gelegentlich |

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|-----------------------|--|---------------|
| 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 |

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, 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 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: C03BA11

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 arteriolen 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 zu 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.

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

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 Mäusen 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 Hydro-nephrosen beobachtet.

Die Fertilität wurde bei männlichen oder weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Alu-Blister

Packungen mit 30, 50, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

35625.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

| | |
|---|------------|
| Datum der Erteilung der Zulassung: | 01.08.1995 |
| Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: | 30.09.2011 |

10. Stand der Information

01/2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig