

1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Indapamid Heumann 1,5 mg
Retardtabletten**

**2. Qualitative und quantitative
Zusammensetzung**

1 Retardtablette enthält 1,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

144,22 mg Lactose-Monohydrat/Retardtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Weißer, runde Retardtablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Indapamid Heumann 1,5 mg Retardtabletten werden angewendet zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Tablette pro 24 Stunden, vorzugsweise morgens, unzerteilt 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 Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur dann voll wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Leberfunktionsstörung

(siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist die Behandlung kontraindiziert.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Bei älteren Patienten muss der Plasmakreatininspiegel unter Berücksichtigung des Alters, Gewichts und Geschlechts angepasst werden. Ältere Patienten können mit Indapamid behandelt werden, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Indapamid 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 Sulfonamidderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Niereninsuffizienz

- Hepatische Enzephalopathie oder schwere Leberfunktionsstörung
- Hypokaliämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Spezielle Warnhinweise

Bei Lebererkrankungen kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen, insbesondere, wenn der Elektrolythaushalt gestört ist. In diesem Fall ist Indapamid sofort abzusetzen.

Lichtempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen (siehe Abschnitt 4.8) sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. 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.

Sonstige Bestandteile

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

Spezielle 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 unverzichtbar; bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sind engmaschige Kontrollen durchzuführen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernstesten Folgen kommen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratisierung und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust von Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

• Kaliumplasmaspiegel

Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen dar. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d. h. bei älteren, unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei dieser Ausgangslage wird durch eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Herzglykosiden 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 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.

• 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 aufgrund eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstehen 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 eine verstärkte Neigung zu Gichtanfällen bestehen.

Nierenfunktion und Diuretika

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler bzw. höchstens geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Plasmakreatininspiegel < 25 mg/l bzw. < 220 µmol/l bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Plasmakreatininspiegel nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen.

Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretika-bedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoffstickstoffs im Blut (BUN) und des Plasmakreatininspiegels kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine bestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

Leistungssportler

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

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 Lithium-

ausscheidung im Urin). Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels und eine Dosisanpassung erforderlich.

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich:

Torsades 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 Torsades de pointes (begünstigt durch Hypokaliämie).

Kontrolle auf Hypokaliämie und ggf. Korrektur, bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung.

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

Nicht-steroidale Antiphlogistika (systemisch), inklusive selektive COX-2-Inhibitoren, hochdosierte Salicylsäure (≥ 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 Patienten mit 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 verabreichten kaliumausschwemmenden Diuretikums reduziert worden ist.

Auf jeden Fall ist die Nierenfunktion (Bestimmung des Plasmakreatinins) 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 Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Nicht-stimulierende Laxantien anwenden.

Baclofen

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

Digitalispräparate

Hypokaliämie, die die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside begünstigt. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG-Überwachung, ggf. Anpassung der Therapie.

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) kommen. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels 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 der Plasmakreatininspiegel 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) verwendet werden.

Rehydratation vor Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.

Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika

Blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

Calcium(salze)

Risiko einer Hypercalcämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus

Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Blut 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 Exposition gegenüber Thiaziden während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann zu einem erniedrigten Plasmavolumen bei der Mutter sowie einem verringerten uteroplazentaren Blutfluss führen, wodurch eine fetoplazentare Ischämie und Wachstumsstörungen auftreten können. 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 während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamid-Derivaten sowie zu einer Hypokaliämie kommen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Indapamid ist eng mit den Thiaziddiuretika verwandt, die mit einem Rückgang oder sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion in Verbindung gebracht wurden. Indapamid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten haben keine Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen sind nicht zu erwarten.

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

Normalerweise beeinflusst Indapamid die Reaktionsfähigkeit nicht. Vor allem bei Behandlungsbeginn oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva kann aber durch im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung individuell auftretenden Reaktionen die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut, bei Patienten mit einer Prädisposition für allergische

und asthmatische Reaktionen sowie makulopapulöse Ausschläge. Im Verlauf klinischer Prüfungen wurde nach vier- bis sechswöchiger Behandlung bei 10 % der Patienten ein Abfall des Kaliumplasmaspiegels auf unter 3,4 mmol/l und bei 4 % der Patienten auf unter 3,2 mmol/l beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen bezüglich klinischer und laborchemischer Parameter ist dosisabhängig.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit Indapamid beobachtet und sind nach der MedDRA-Klassifikation nach Systemorganklasse und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

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, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

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
	Abfall des Kaliumspiegels mit Hypokaliämie, besonders schwerwiegend bei bestimmten Risikogruppen (siehe Abschnitt 4.4).	Nicht bekannt
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Vertigo	Selten
	Ermüdung	Selten
	Kopfschmerzen	Selten
	Parästhesie	Selten
	Synkope	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Myopie	Nicht bekannt
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Arrhythmien	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	Veränderte Leberfunktion	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 Unterhautzellgewebes	Überempfindlichkeitsreaktionen	Häufig
	Makulopapulöser Ausschlag	Häufig
	Purpura	Gelegentlich
	Angioödem	Sehr selten
	Urtikaria	Sehr selten
	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	Niereninsuffizienz	Sehr selten
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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (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: Entgiftung durch Magenspülung und/oder Verabreichung von Medizinalkohle. 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: C03BA11

Wirkmechanismus

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 geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

Pharmakodynamische Effekte

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 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 arteriellen Widerstands in Zusammenhang.

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiazididiuretika 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);
- kohlenhydratstoffwechselneutral 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 Matrixtablette 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 Einmalgabe wird ca. 12 Stunden nach der Einnahme erreicht. Durch wiederholte Verabreichung lassen sich die zwischen zwei Gaben auftretenden Plasmaspiegelschwankungen begrenzen. 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 Kumulation.

Metabolismus

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

Risikopatienten

Die pharmakokinetischen Parameter sind bei niereninsuffizienten Patienten unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Indapamid zeigte in Untersuchungen keine mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften. Die höchsten p.o. verabreichten Dosen (40- bis 8.000-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.

Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Embryotoxizität und Teratogenität.

Die Fertilität war weder bei männlichen noch weiblichen Ratten eingeschränkt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 Retardtabletten in Blisterpackungen (PVC/Aluminium).

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

8. Zulassungsnummer

65033.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. August 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. August 2015

10. Stand der Information

07/2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt