

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Indapamid Heumann 2,5 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Indapamid-Hemihydrat

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Sulfonamid-Derivat, Antihypertonikum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil nach Art und Menge

1 Filmtablette enthält 2,5 mg Indapamid-Hemihydrat.

3.3 Sonstige Bestandteile nach der Art

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium Typ A, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Macrogol 400, Farbstoff E 171.

4. Anwendungsgebiet

Hypertonie

5. Gegenanzeigen

Indapamid Heumann 2,5 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Anurie
- akutem Nierenversagen
- Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)
- schweren Leberfunktionsstörungen
- therapieresistenter Hypokaliämie
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamidderivate.

Indapamid Heumann 2,5 mg muss mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Gicht und Hyperurikämie
- systemischem Lupus erythematodes.

Kinder unter 12 Jahren sind auf Grund fehlenden Erkenntnismaterials von der Anwendung auszuschließen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Indapamid Heumann 2,5 mg darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch Ziffern 13.2 und 14). Sollte eine Behandlung während der Stillzeit notwendig sein, ist abzustillen.

Tierexperimentelle Daten haben bisher keine Hinweise auf eine Embryotoxizität oder Teratogenität von Indapamid ergeben.

Für eine endgültige Beurteilung der Sicherheit einer Indapamidanwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit reichen die vorliegenden Daten nicht aus.

6. Nebenwirkungen

Gelegentlich

Gelegentlich kommt es unter Indapamid zu klinisch relevanten Hypokaliämien mit Übelkeit, Erbrechen, EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen und Muskelschwäche.

Störungen des Elektrolytstoffwechsels wie Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und hypochlorämische Alkalose können auftreten.

Unter Indapamid kann der Serumharnsäurespiegel ansteigen und bei prädisponierten Patienten ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Gelegentlich treten Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Müdigkeit, orthostatische Hypotonie, Lethargie, Muskelspasmen, Angst und Agitiertheit auf.

Selten

Selten kommt es zu Anorexie, Übelkeit, abdominellen Schmerzen, Diarrhoe oder Obstipation.

Selten können unter Indapamid allergische Reaktionen wie Fieber, Hautrötung, Pruritus und Urticaria auftreten.

In Einzelfällen

In Einzelfällen sind Erhöhungen der leberspezifischen Enzyme, Hepatitis bzw. posthepatitische Zirrhose beschrieben worden.

Einzelfälle von Erythema multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom) und epidermaler Nekrolyse sind beschrieben worden.

In Einzelfällen sind Blutbildveränderungen möglich: aplastische Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose und Thrombozytopenie.

Hinweis:

Kontrolluntersuchungen während der Behandlung siehe Ziffer 14.

Verkehrs- und Reaktionshinweis:

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. 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 zu Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die antihypertensive Wirkung von Indapamid kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva sowie durch Vasodilatoren und Alkohol verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Salizylsäurederivaten bzw. nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Indometacin) vermindert die antihypertensive und diuretische Wirkung von Indapamid.

Muskelrelaxanzen vom Curare-Typ können bei gleichzeitiger Gabe von Indapamid eine verstärkte und verlängerte Wirkung zeigen.

Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie kommt es zur Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration, die kardio- und neurotoxischen Wirkungen des Lithiums können verstärkt werden (regelmäßige Blutspiegel-Kontrolle!).

Beim Auftreten einer durch Indapamid induzierten oder bereits bestehenden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie können Wirkungen und Nebenwirkungen von herzwirksamen Glykosiden verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Indapamid und kaliuretisch wirkenden Diuretika ist wegen der Begünstigung einer Hypokaliämie zu vermeiden.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, beträgt für Erwachsene die empfohlene Tagesdosis 2,5 mg Indapamid (entsprechend 1 Filmtablette).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid tritt in der Regel nach 2 Wochen ein, das Maximum wird nach 4 Wochen erreicht.

Eine Dosiserhöhung bewirkt keine Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung, sondern nur eine Steigerung der diuretischen und kaliuretischen Effekte.

11. Art und Dauer der Anwendung

Indapamid Heumann 2,5 mg sollte nach dem Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Intoxikation

Symptome einer Überdosierung sind gastrointestinale Störungen, Schwäche und Elektrolytstörungen (insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie). In schweren Fällen können Hypotonie, Somnolenz und Verwirrheitszustände auftreten.

Therapie von Intoxikationen

Neben primärer Giftelimination und Sicherung der vitalen Parameter steht vor allem eine adäquate Behandlung der Wasser- und Elektrolytstörungen im Vordergrund.

Indapamid ist nicht dialysierbar.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit zwei Wirkungen, die in Abhängigkeit von der Dosis getrennt voneinander auftreten können:

- Eine direkte vaskuläre Wirkung bei täglicher Dosierung von 2,5 mg:
Indapamid setzt die Reagibilität der Gefäßmuskulatur gegenüber den vasopressorischen Substanzen Angiotensin II und Noradrenalin herab.
Hämodynamisch kommt es zu erhöhter muskulärer Durchblutung und zur Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes bei unveränderter Herzfrequenz.
- Eine diuretische Wirkung bei täglicher Dosierung von 5 mg und mehr:
Indapamid vermindert die Rückresorption von Na⁺ im frühen distalen Nierentubulus.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität

LD₅₀ in mg/kg:

| Tierart | Applikationsform | | |
|-----------------|------------------|---------|------------------------------|
| | oral | i.p. | i.v. |
| Maus | mehr als 3000 | 410-557 | 635 (weibl.) 358 (männl.) |
| Ratte | mehr als 3000 | 393-421 | 433 (weibl.) 577 (männl.) |
| Meerschweinchen | mehr als 3000 | 347-416 | 272-358 |
| Hund | mehr als 2000 | - | - |

Die Vergiftungssymptomatik umfasste Schreien, Zittern, Vasodilatation und Piloarrektion bei der Maus und reduzierte Beweglichkeit, Piloarrektion, Vasodilatation und Brachypnoe bei der Ratte.

Chronische Toxizität

Indapamid wurde in Dosen von 25 bis 150 mg/kg KG oral über zwei Monate an Mäuse und 100 bis 300 mg/kg KG über drei Monate an Ratten verabreicht und von diesen Labortieren 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

Untersuchungen zur Mutagenität von Indapamid liegen nicht vor.

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

Die pränatale Exposition von Indapamid führte in Studien an Ratten und Kaninchen zu erhöhten Resorptionsraten und Wachstumsretardierungen. Ab 25 mg/kg KG wurden bei Ratten vermehrt Hydronephrosen beobachtet. Es ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Indapamid.

Analog zu den Thiaziddiuretika kann angenommen werden, dass Indapamid in die Muttermilch übertritt und die Laktation hemmen kann. Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung von Indapamid während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Nach Anwendung von Thiaziddiuretika sind Thrombozytopenien aufgetreten. Da Indapamid strukturelle Ähnlichkeit mit diesen Substanzen aufweist, ist ein entsprechendes Risiko nicht auszuschließen.

13.3 Pharmakokinetik

Indapamid wird nach oraler Gabe schnell und vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht.

Der Wirkstoff wird zu über 90 % in der Leber metabolisiert.

Indapamid wird zu 76-79 % an Plasmaproteine gebunden und konzentriert sich infolge einer hohen Affinität zum Elastin in der glatten Gefäßmuskulatur. Ebenfalls bindet es sich in den Erythrozyten an die Carboanhydrase, ohne das Enzym zu hemmen.

Die Elimination der Metaboliten erfolgt zu 60-70 % renal. 7 % werden unverändert ausgeschieden. 16-20 % werden mit den Faeces eliminiert.

Die renale Clearance der Substanz ist wegen einer hohen Lipidlöslichkeit klein.

Die terminale Halbwertszeit beträgt 14-18 Stunden.

13.4 Bioverfügbarkeit

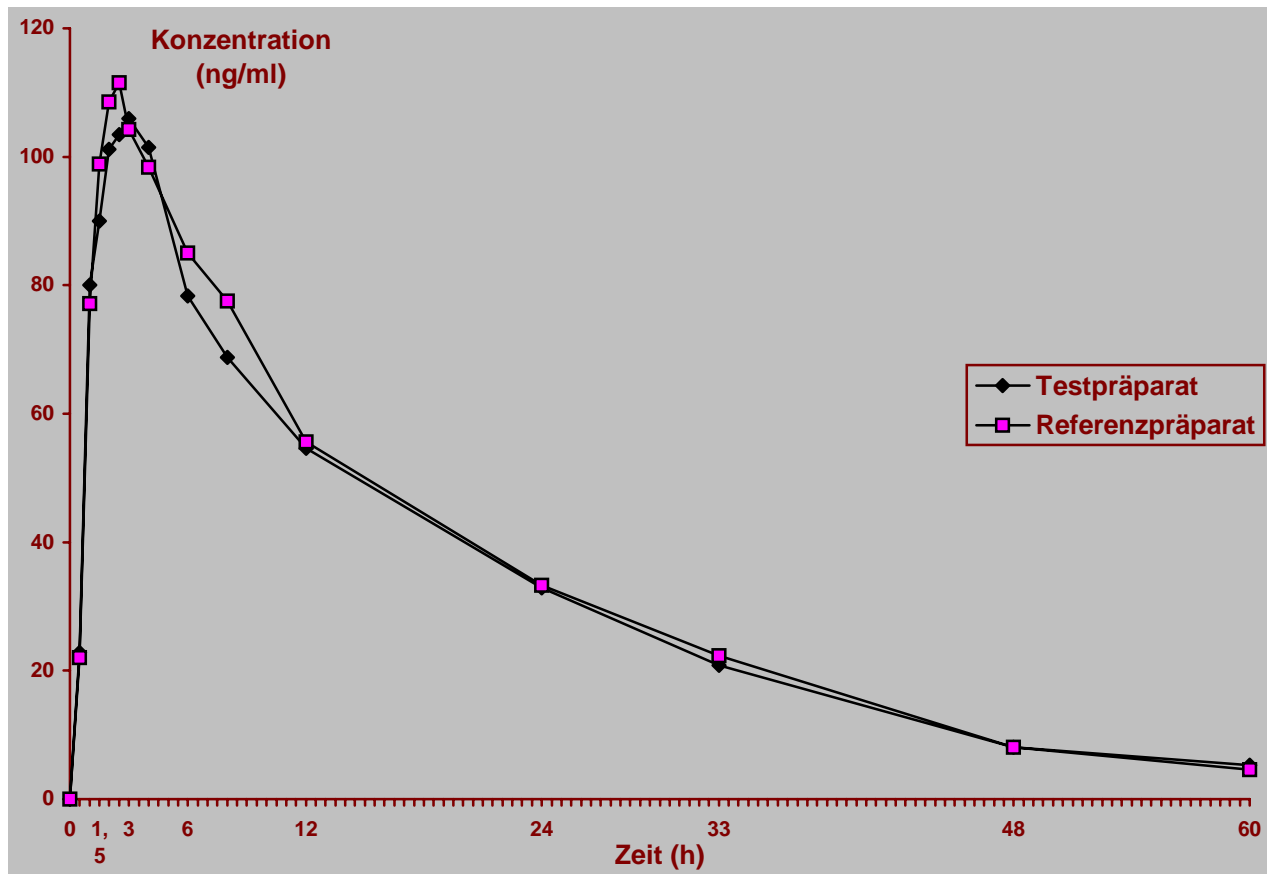
In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit Cross-over-Design an 15 gesunden Probanden wurde Bioäquivalenz zwischen Indapamid Heumann 2,5 mg und dem Erstanmeldepräparat derselben Stärke festgestellt.

Im Folgenden sind die Ergebnisse zusammengefasst:

| | Testpräparat | Referenzpräparat |
|--|----------------|------------------|
| maximale Plasmakonzentration c_{\max} : (ng/ml) | 125,2 ± 34,1 | 133,2 ± 46,7 |
| Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{\max} : (h) | 2,4 ± 1,1 | 2,5 ± 1,2 |
| Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC_{0-60} : (ng/ml·h) | 1950,0 ± 404,0 | 2023,0 ± 528,0 |
| Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve $AUC_{0-\infty}$: (ng/ml·h) | 2058,0 ± 447,0 | 2116,0 ± 543,0 |
| Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$: (h) | 14,2 ± 1,8 | 13,7 ± 2,4 |

Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zum Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



14. Sonstige Hinweise

Die Anwendung von Diuretika während der Schwangerschaft ist außer bei speziellen Indikationen (Herzkrankheiten, Herzversagen) nicht zu einer Reduzierung des Blutdrucks geeignet, da der für die Gravidität normalen Volumenexpansion entgegengewirkt wird. Durch eine Verstärkung der Hypovolämie kann die interplazentäre Durchblutung und die Nierenfunktion des Feten verschlechtert werden.

Bei langfristiger Anwendung von Indapamid Heumann 2,5 mg sollten die Serumelektrolyte, insbesondere Natrium und Kalium sowie die harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen regelmäßig kontrolliert werden.

Obwohl Störungen des Glukosestoffwechsels unter der Behandlung mit Indapamid Heumann 2,5 mg im Allgemeinen nicht zu erwarten sind, sollte bei Diabetikern der Blutzuckerspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Unter Indapamid Heumann 2,5 mg kann es zum Anstieg des Serumharnsäurespiegels kommen, bei prädisponierten Patienten kann ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Bei im Einzelfall auftretenden schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse) ist die Behandlung mit Indapamid Heumann 2,5 mg sofort abzubrechen.

15. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Arzneimittel nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

17. Darreichungsform und Packungsgrößen

20 Filmtabletten (N1)

50 Filmtabletten (N2)

100 Filmtabletten (N3)

18. Stand der Information

Juni 2011

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

Telefon/Telefax: 0700 4386 2667

E-Mail: info@heumann.de