

# Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 1,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 119 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtablette (ca. 8 mm x 4 mm).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 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 nicht die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid, verstärken jedoch den saluretischen Effekt.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)*

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

Thiazide und verwandte Diuretika sind nur voll wirksam bei normaler oder geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)*

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die 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-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten* behandelt werden, wenn ihre Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup>* 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 Lebererkrankungen 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 Indapamid sofort abzusetzen.

### Photosensitivität

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.

### Sonstiger Bestandteil

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses 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 unverzichtbar; bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sind engmaschige Kontrollen durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernsten Folgen kommen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation 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. 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, 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 *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.

##### *· 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 Hyperkalzämie kann auch aufgrund eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein.

Vor einer eventuellen Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzubrechen.

#### Blutzuckerspiegel

Bei Diabetikern ist es wichtig, den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypokaliämie.

#### Harnsäurespiegel

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann es vermehrt zu Gichtanfällen kommen.

# Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Nierenfunktion und Diuretika

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler oder geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininserumspiegel < 25 mg/l, d. h. < 220 µmol/l bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Serumkreatininwert nach Alter, Gewicht und Geschlecht anzupassen.

Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretikabedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoffs im Blut und des Serumkreatinins kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine bestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

## Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Arzneimittel-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

## 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 Lithiumausscheidung im Urin). Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind engmaschige Kontrollen 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)
- Butyrophenone (z. B. Droperidol, Haloperidol)
- Andere Substanzen (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v., Methadon, Astemizol, Terfenadin)

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 dehydrierten Patienten (verminderte glomeruläre Filtration). Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen; die Nierenfunktion ist bei Therapiebeginn zu kontrollieren.

#### **ACE-Hemmer**

Risiko eines plötzlichen 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, falls erforderlich, mit einem kaliumausschwemmenden Diuretikum wieder zu beginnen.

# Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

- 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, die eine Hypokaliämie verursachen: Amphotericin B (i.v.), Gluko- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien**

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung).

Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels. Dies ist insbesondere unter einer gleichzeitigen Digitalis-Behandlung 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.

### **Digitalis-Präparate**

Hypokaliämie, die die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside begünstigt.

Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG-Überwachung sowie 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 mellitus) kommen.

Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG und, falls erforderlich, 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 hohe Dosen jodhaltiger Kontrastmittel angewendet werden.

Eine Rehydratation ist vor Anwendung des jodhaltigen Kontrastmittels erforderlich.

#### **Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika**

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

#### **Calcium(salze)**

Risiko einer Hypercalcämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

#### **Ciclosporin, Tacrolimus**

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

#### **Kortikoide, Tetracosactid (systemisch)**

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

# Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## 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 wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

### 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

Indapamid hat keinen Einfluss auf die Wachsamkeit, aber vor allem bei Behandlungsbeginn oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva kann es im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung zu individuell auftretenden Reaktionen kommen, die die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

## 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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Agranulozytose	sehr selten
	aplastische Anämie	sehr selten
	hämolytische Anämie	sehr selten
	Leukopenie	sehr selten
	Thrombozytopenie	sehr selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hyperkalzämie	sehr selten
	Abfall des Kaliumplasmaspiegels mit Hypokaliämie, besonders schwerwiegend bei bestimmten Risikogruppen (siehe Abschnitt 4.4)	nicht bekannt
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	nicht bekannt

# Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

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
	Akutes Winkelverschlussglaukom	nicht bekannt
	Choroidaler Erguss	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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	nicht bekannt
	Muskelschwäche	nicht bekannt
	Myalgie	nicht bekannt
	Rhabdomyolyse	nicht bekannt
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

# Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## 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, D-53175 Bonn, Website:

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 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 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 schließen die schnelle Eliminierung der eingenommenen Substanz(en) durch Magenspülung und/oder Gabe von medizinischer Kohle, gefolgt von der Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes unter stationären Bedingungen, ein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Sulfonamide, rein

ATC-Code: C03BA11

#### Wirkmechanismus

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit einem 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.

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 noch schwach ausgeprägt waren.

#### Pharmakodynamische Effekte

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

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziden und verwandten Diuretika 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 diabetischen Hypertonikern.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei *Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten* 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. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht zwar geringfügig die Resorptionsgeschwindigkeit, hat jedoch keinen Einfluss auf die insgesamt resorbierte Wirkstoffmenge. Der maximale Plasmaspiegel nach Einmalgabe wird ca. 12 Stunden nach Einnahme erreicht. Durch wiederholte Anwendung lassen sich die zwischen zwei Gaben auftretenden Plasmaspiegelschwankungen begrenzen. Es bestehen intraindividuelle Schwankungen.

# Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## 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 Anwendung kommt es nicht zur Kumulation.

## Metabolismus

Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal (70 % der 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 8000fache 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

Hypromellose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

#### *Filmüberzug*

Hypromellose

Glycerol 85 %

Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen

Packung mit 50 Retardtabletten

Packung mit 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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



# Indapamid-ratiopharm<sup>®</sup> 1,5 mg Retardtabletten

ratiopharm

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73699.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. August 2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig