

| | | |
|---|-----------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten | RVG 57417 | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 1 van 11 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet Indapamide CF 2,5 mg bevat 2,5 mg indapamide-hemihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect (per tablet):

55,5 mg lactose

28,79 mg sucrose

0,03 mg methylparahydroxybenzoaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Witte tot gebroken witte omhulde tablet, biconvex, met een diameter van 6,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén tablet (2,5 mg) per dag. Bij onvoldoende bloeddrukdaling na twee maanden wordt een combinatie met andere antihypertensiva (β -blokkers, calciumantagonisten of renine-angiotensine-systeem antagonist) aanbevolen, waardoor de dosis van de afzonderlijke componenten laag kan worden gehouden.

Speciale populatie

Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4)

De behandeling vormt een contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min).

Thiazide en verwante diuretica zijn uitsluitend volledig werkzaam wanneer de nierfunctie normaal of slechts minimaal beperkt is.

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4)

De behandeling vormt een contra-indicatie bij patiënten met een ernstig beperkte leverfunctie.

Ouderen (zie rubriek 4.4)

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|

| | | |
|---|------------------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten</i> | <i>RVG 57417</i> | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 2 van 11 |

Bij ouderen moet deze plasmacreatinine worden aangepast naar leeftijd, gewicht en geslacht. Oudere patiënten kunnen met Indapamide CF 2,5 mg worden behandeld als de nierfunctie normaal of slechts minimaal beperkt is.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Indapamide CF 2,5 mg bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tablet bij voorkeur 's morgens in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor sulfamideverbindingen.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Hepatische encefalopathie of ernstige leverfunctiestoornis.
- Hypokaliëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Leverfunctiestoornissen

Bij leverfunctiestoornissen kunnen thiazide-diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken, met name in geval van verstoring van de elektrolytenbalans. Als dat gebeurt, moet de toediening van het diureticum onmiddellijk worden gestaakt.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamiden of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van dit middel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met het middel. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

Fotosensibiliteit

Er zijn gevallen van fotosensibiliteit gerapporteerd bij het gebruik van thiaziden en thiazide-verbante diuretica (zie rubriek 4.8). Als er tijdens de behandeling fotosensibiliteitsreacties optreden, wordt aangeraden om de behandeling te staken. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om blootgestelde gebieden te beschermen tegen zonlicht of kunstmatig UVA-licht.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten</i> | RVG 57417 | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 3 van 11 |

Sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Methylparahydroxybenzoesaat

Methylparahydroxybenzoesaat kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voorzorgen

Water- en elektrolytenhuishouding

Plasmanatrium

Deze parameter moet voor het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. Elk diureticum kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk symptomeloos zijn en moet daarom regelmatig worden gecontroleerd. Bij oudere patiënten en patiënten met levercirrose moet frequenter worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 4.9). Hyponatriëmie met hypovolemie kunnen zorgen voor uitdroging en orthostatische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compensatoire metabole alkalose: de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

Plasmakalium

Bij gebruik van thiaziden en aan thiaziden verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie het belangrijkste risico. Hypokaliëmie (< 3,4 mmol/l) kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. Hypokaliëmie moet worden voorkomen in bepaalde risicogroepen, bijvoorbeeld bij oudere patiënten, mensen in een slechte voedingstoestand en/of mensen die veel geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij mensen met cardiovasculaire aandoeningen of hartfalen. Hypokaliëmie doet de cardiale toxiciteit van digitalis preparaten toenemen evenals de kans op aritmieën.

Ook mensen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht de reden van de verlenging (congenitaal of iatrogeen). Hypokaliëmie is dan, evenals bradycardie, een predisponerende factor voor het ontstaan van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder mogelijk fatale 'torsades de pointes'.

In alle bovengenoemde situaties is het nodig het kaliumgehalte vaker te controleren. De eerste meting moet worden gedaan in de eerste week na het begin van de behandeling. Eventueel vastgestelde hypokaliëmie moet worden gecorrigeerd. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage Plasmamagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het Plasmamagnesium wordt gecorrigeerd.

Plasmacalcium

Thiaziden en aan thiaziden verwante diuretica kunnen leiden tot een verminderde calcium-excretie in de urine en kunnen een lichte, voorbijgaande stijging van de calciumconcentratie in plasma veroorzaken. Duidelijke hypercalciëmie kan verband houden met niet eerder herkende hyperparathyreoïdie.

Voordat de bijnierschilddriehoeksfunctie wordt onderzocht, moet de behandeling worden gestaakt.

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------------------|---------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------------------|---------|--------------|

| | | |
|---|-----------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten</i> | RVG 57417 | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 4 van 11 |

Plasmamagnesium

Er is aangetoond dat thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Bloedglucose

Bij diabetici moeten de bloedglucosewaarden worden gecontroleerd, vooral bij bestaande hypokaliëmie.

Urinezuur

Bij patiënten met verhoogde urinezuurspiegels kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

Nierfunctie en diuretica

Thiaziden en aan thiaziden verwante diuretica kunnen alleen goed werkzaam zijn bij een normale of slechts licht gestoorde nierfunctie (plasmacreatinine-spiegels beneden 25 mg/l, ofwel 220 µmol/l bij volwassenen). Bij oudere mensen moet rekening worden gehouden met leeftijd, het lichaamsgewicht en het geslacht.

Hypovolemie in verband met het eerste vocht- en natriumverlies bij gebruik van een diureticum in het begin van de behandeling, veroorzaakt een vermindering van de glomerulaire filtratie. Hierdoor kunnen het ureumgehalte in het bloed en het plasmacreatinine stijgen. Deze nierfunctiestoornissen zijn bij mensen met een normale nierfunctie in het algemeen van voorbijgaande aard, maar bestaande nierfunctiestoornissen kunnen erdoor verergeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die niet aanbevolen worden

Lithium

Verhoogde lithiumconcentratie in plasma met verschijnselen van overdosering, als bij een zoutloos dieet (verminderde uitscheiding van lithium in de urine). Echter, als het diureticumgebruik noodzakelijk is, moet de lithiumconcentratie in plasma met zorg worden gecontroleerd en de dosis eventueel worden aangepast.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn voor gebruik

'Torsades de pointes'-veroorzakende geneesmiddelen

- klasse I a anti-aritmica (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- klasse III anti-aritmica (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- sommige antipsychotica
- fenothiazinederivaten (chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine)
- benzaminederivaten (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride)
- butyrofenonderivaten (droperidol, haloperidol)
- overige: bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine IV.

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes (hypokaliëmie is een risicofactor).

Controleer op hypokaliëmie en herstel deze, indien nodig, voordat deze combinatie wordt geïntroduceerd.

Klinische plasma elektrolyten en ECG

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten | RVG 57417 | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 5 van 11 |

Gebruik substanties die niet het nadeel hebben torsades de pointes te veroorzaken bij de aanwezigheid van hypokaliëmie.

(Systemische) NSAID's inclusief selectieve COX-2 remmers, hoge doses salicylzuur (≥ 3 g per dag)
Mogelijke verlaging van het antihypertensieve effect van indapamide. Risico op acute nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde patiënten (verminderde glomerulaire filtratie). Hydreer de patiënt; controleer bij het begin van de behandeling de nierfunctie.

Angiotensine converterend enzym (ACE-) remmers

Risico op plotselinge hypotensie en/of acuut nierfalen wanneer de behandeling met een RAS antagonist gestart wordt in de aanwezigheid van een reeds bestaande natriumdepletie (met name in patiënten met nierarterie stenose).

Bij hypertensie, indien voorgaande behandeling met een diureticum natriumdepletie veroorzaakte, is het noodzakelijk:

- ofwel de behandeling met diuretica stoppen, 3 dagen voor start van de behandeling met de RAS antagonist, en indien nodig opnieuw starten met een kaliumsparend diureticum,
- ofwel een lage begin dosering van de RAS antagonist te geven en de dosering geleidelijk te verhogen.

Bij congestief hartfalen, start met een zeer lage dosis RAS antagonist, mogelijk na verlaging van de dosis van het eveneens toegediende kaliumsparende diureticum.

In alle gevallen, controleer de nierfunctie (plasmacreatinine) gedurende de eerste weken van de behandeling met een RAS antagonist.

Andere stoffen die hypokaliëmie veroorzaken: (IV) amfotericine B, gluco- en mineralocorticoiden (systemische route), tetracosactide, prikkelende laxeermiddelen

Toegenomen kans op hypokaliëmie (additief effect).

De kaliumconcentratie in het plasma moet worden gecontroleerd en eventueel worden gecorrigeerd. Hier moet vooral rekening mee worden gehouden bij gelijktijdige digitalisbehandeling. Gebruik niet-prikkelende laxeermiddelen.

Baclofen

Versterking van het antihypertensieve effect.

Hydreer de patiënt; controleer bij het begin van de behandeling de nierfunctie.

Digitalispreparaten

Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, -magnesium en ECG en, indien nodig, aanpassing van de behandeling wordt aanbevolen.

Combinaties welke in overweging genomen kunnen worden

Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren)

Alhoewel rationale combinaties nuttig zijn in sommige patiënten, kan hypokaliëmie of hyperkaliëmie (vooral in patiënten met nierfalen of diabetes) nog steeds optreden. Plasmakalium en ECG dienen gecontroleerd te worden en, indien nodig, dient de behandeling herzien te worden.

Metformine

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------------------|---------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------------------|---------|--------------|

| | | |
|---|-----------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten</i> | RVG 57417 | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 6 van 11 |

Verhoogd risico op door metformine geïnduceerd melkzuur-acidose, mogelijk als gevolg functioneel nierfalen hetgeen geassocieerd wordt met diuretica en met name met lisdiuretica.

Gebruik geen metformine bij plasmacreatinewaarden > 15 mg/l (135 µmol/l) bij mannen en > 12 mg/l (110 µmol/l) bij vrouwen.

Contrastmiddelen die jodium bevatten

Bij door diuretica veroorzaakte dehydratie is er een verhoogde kans op acute nierinsufficiëntie, vooral bij gebruik van hoge doses contrastmiddel.

Rehydratie voor toediening van de jodiumhoudende stof.

Imipramine-achtige (tricyclische) antidepressiva, neuroleptica

Antihypertensief effect en verhoogde kans op orthostatische hypotensie (additief effect).

Calciumzouten

Kans op hypercalciëmie als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium met de urine.

Cyclosporine, tacrolimus

Kans op verhoogd plasmacreatinine zonder verandering van de cyclosporine-concentratie in het bloed, zelfs in afwezigheid van water/natriumdepletie.

Corticosteroiden, (systemisch) tetracosactide

Vermindert antihypertensief effect (water/natriumretentie door corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het plasmavolume van de moeder en de uteroplacentaire bloedstroom verminderen, wat kan leiden tot foetoplacentaire ischemie en groeivertraging.

Uit dierproeven blijken geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg wordt het gebruik van indapamide tijdens de zwangerschap bij voorkeur vermeden.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide / metabolieten in moedermelk. Overgevoeligheid voor sulfonamide-derivaten en hypokaliëmie kunnen optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoeding in verband zijn gebracht met een afname of zelfs onderdrukking van de lactatie.

Indapamide dient niet tijdens borstvoeding te worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit is geen effect op de vruchtbaarheid van vrouwelijke en mannelijke ratten gebleken (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten op de menselijke vruchtbaarheid verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten | RVG 57417 | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 7 van 11 |

Indapamide heeft geen invloed op de alertheid. Maar verschillende reacties die verband houden met de bloeddrukdaling kunnen in individuele gevallen voorkomen, met name bij de start van de behandeling of wanneer een ander antihypertensivum wordt toegevoegd. Hierdoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen worden verminderd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hypokaliëmie en overgevoeligheidsreacties, vooral dermatologische, bij patiënten met een aanleg voor allergische en astmatische reacties en maculopapulaire huiduitslag.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden tijdens behandeling met indapamide waargenomen met de volgende frequenties:

Zeer vaak voorkomend ($\geq 1/10$); vaak voorkomend ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms voorkomend ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden voorkomend ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden voorkomend ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hypokaliëmie (zie rubriek 4.4)
Soms: hyponatriëmie, (zie rubriek 4.4)
Zelden: hypochloremie, hypomagnesiëmie
Zeer zelden: hypercalciëmie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn, paresthesieën.
Niet bekend: syncope.

Oogaandoeningen

Niet bekend: myopie, wazig zien, zichtstoornis, choroidale effusie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

Hartaandoeningen

Zeer zelden: aritmieën.
Niet bekend: torsades de pointes (potentieel fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: hypotensie.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: braken.
Zelden: misselijkheid, obstipaties, droge mond.
Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: abnormale leverfunctie.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten | RVG 57417 | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 8 van 11 |

Niet bekend: in geval van leverinsufficiëntie, ontstaat mogelijk hepatische encefalopathie (zie rubrieken 4.3 en 4.4), hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: overgevoelighedsreacties, maculopapulair eczeem.

Soms: purpura.

Zeer zelden: angio-oedeem, urticaria, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom.

Niet bekend: mogelijke verergering van bestaande acute verspreide lupus erythematoses, fotosensibiliteitsreacties (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: nierfalen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: spierspasmen, spierzwakte, myalgie, rabdomyolyse

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: erectiestoornis.

Onderzoeken

Niet bekend: verlengd QT interval op electrocardiogram (zie rubriek 4.4 en 4.5), bloedurinezuur toegenomen (zie rubriek 4.4), bloedglucose toegenomen (zie rubriek 4.4), verhoogde leverenzymen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij fase II- en III-onderzoeken waarin indapamide 1,5 mg en 2,5 mg werden vergeleken, liet plasmakaliumanalyse een dosisafhankelijk effect van indapamide zien:

- Indapamide 1,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 10% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 25% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is aangetoond dat indapamide geen toxische effecten heeft bij doseringen tot 40 mg, ofwel 16 maal de therapeutische dosis.

Acute vergiftigingen hebben vooral de vorm van stoornissen in de water- en elektrolythuishouding (hyponatriëmie, hypokaliëmie). Klinische verschijnselen zijn misselijkheid en braken, hypotensie, krampen, duizeligheid, sufheid, verwardheid, polyurie of oligurie, soms anurie als gevolg van hypovolemie.

Behandeling

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|

| | | |
|---|------------------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten</i> | <i>RVG 57417</i> | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 9 van 11 |

De eerste maatregelen zijn snelle eliminatie van de gebruikte stof(fen) door maagspoeling en/of toediening van actieve kool, gevolgd door normalisering van de water- en elektrolythuishouding op een gespecialiseerde afdeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: sulfonamiden, monotherapie.

ATC-code: C03BA11

Werkingsmechanisme

Indapamide is een sulfonamide-derivaat met een indolring, farmacologisch verwant aan thiazidediuretica, dat werkt door remming van de terugresorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het versterkt de uitscheiding van natrium en chloride, en in mindere mate ook de uitscheiding van kalium en magnesium in de urine, en daarmee ook de urineproductie. Daarnaast heeft de stof een antihypertensief effect.

Farmacodynamische effecten

De antihypertensieve werking van indapamide houdt verband met verbetering van de arteriële compliantie en verlaging van de arteriolaire en totale perifere weerstand.

Indapamide vermindert hypertrofie van de linkerventrikel.

Het therapeutisch effect van thiaziden en aan thiaziden verwante diuretica bereikt na een bepaalde dosering een plateau, terwijl de intensiteit van de bijwerkingen blijft toenemen. Als in de plateaufase het gewenste therapeutische effect nog niet is bereikt, mag de dosering niet verder verhoogd worden.

Ook is bij hypertensiepatiënten aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn:

- de vetstofwisseling – triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol – niet verstoort;
- de koolhydraatstofwisseling niet verstoort, ook niet bij patiënten met hypertensie en diabetes mellitus.

De antihypertensieve werking neemt geleidelijk toe en indapamide is na ten hoogste 2 weken therapeutisch effectief. Het maximale effect wordt na 2 tot 4 maanden bereikt. Ook na toediening gedurende meer dan 1 jaar was het bloeddrukverlagende effect onveranderd.

De co-prescriptie van indapamide met andere antihypertensiva (β -blokkers, calciumantagonisten, renine-angiotensinesysteem (RAS) antagonisten) geeft een verbetering van het antihypertensieve effect, waardoor het responspercentage toeneemt in vergelijking met monotherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal (biologische beschikbaarheid 93%).

Piekplasmaconcentraties komen voor tussen 1 en 2 uur na een enkele dosis van 2,5 mg.

Distributie

79% van het geneesmiddel is gebonden aan plasmaproteïnen.

De eliminatie halfwaardetijd ligt tussen 14 en 24 uur (gemiddeld: 18 uur).

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten | RVG 57417 | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 10 van 11 |

Het dynamisch evenwicht wordt bereikt na 7 dagen.
Herhaalde dosering heeft geen invloed op de accumulatie.

Biotransformatie en eliminatie

De uitscheiding vindt in principe plaats via de urine (70% van de doses) en feces (22%) in de vorm van inactieve metabolieten.

Speciale populaties

Farmacokinetiek is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Indapamide vertoonde negatieve testresultaten wat betreft mutagene en carcinogene eigenschappen. De hoogste doses oraal toegediend aan verschillende soorten proefdieren (40-8000 maal de therapeutische dosis) lieten een versterking van de saluretische eigenschappen van indapamide zien. De voornaamste symptomen van vergiftiging in actuele toxiciteitsstudies met indapamide intraveneus of intraperitoneaal gegeven, waren gerelateerd aan de farmacologische werking van indapamide, namelijk bradypnoe en perifere vasodilatatie. Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit is geen embryotoxiciteit of teratogeniteit gebleken. De vruchtbaarheid was noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten verminderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet:

lactose
magnesiumstearaat (E470b)
maïszetmeel
natriumcarboxymethylzetmeel
polyvidon (E1201)
talk (E553b)

Filmomhulsel:

acacia
calciumcarbonaat
hypromellose (E464)
macrogolglycerolricinilaat
magnesiumstearaat (E470b)
montaanglycolwas
methylparahydroxybenzoaat (E218)
propyleenglycol (E1520)
sucrose
talk (E553b)
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|

| | | |
|---|------------------|--|
| Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Indapamide CF 2,5 mg, omhulde tabletten</i> | <i>RVG 57417</i> | |
| Indapamide hemihydrate | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1/ 11 van 11 |

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beneden 25 °C bewaren, in een droge omgeving.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tablettencontainer à 30, 100, 200 en 500 omhulde tabletten.

EAV à 50 omhulde tabletten.

Blisterverpakking à 10 omhulde tabletten per doordrukstrip verpakt in veelvouden van 10 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 57417

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 1991.

Datum van laatste verlenging: 18 maart 2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 19 juni 2024

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2024-03 | Authorisation | Case manager: LvR | Rev. .0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|