

Indapamid

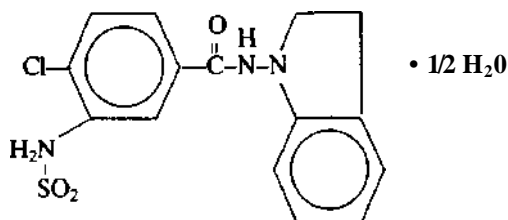
Name:

Indapamid

Chemischer Name:

4-Chlor-N-(2-methylindolin-1-yl)-3-sulfamoyl-benzamid-hemihydrat

Chemische Formel:



Chemische Beschaffenheit:

Weißes, kristallines, geruchloses Pulver von leicht bitterem Geschmack; in Wasser fast unlöslich, in Äther und Chloroform etwas, in Äthanol und Chloroform löslich, in verdünntem Alkali (unter Salzbildung) und Äthylazetat leicht löslich; Molekulargewicht 374,85, Schmelzpunkt 185 °C, P_{K_a}-Wert 8,3.

Vorkommen:

Handelsname: Natrilix®, Fludex (Frankreich)

Hersteller: Laboratoires Servier/Frankreich; Vertrieb in der BRD durch Pharmacodex GmbH, 8000 München 71

Darreichungsformen: Dragees zu 2,5 mg, O.P. mit 20 und 60 Stück und A.P.

empfohlene Dosierung: 2,5 mg/d

Indikation: essentielle Hypertonie

Gegenanzeigen: schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen; Schwangerschaft und Stillzeit; Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten; Hypokaliämie.

Wirkungscharakter:

1978 eingeführtes Antihypertonikum, das den peripheren arteriellen Gefäßwiderstand im präkapillären Bereich vermindert durch Hemmung des Calciumeinstroms in die Gefäßmuskelzellen. Die Vasodilatation erfolgt ohne reaktive Tachykardie. Die entsprechend der Struktur zu erwartende diuretische Wirkung ist nur bei höherer Dosierung von Bedeutung.

Interferenzen: Bei Kombination mit Diuretika kann es zu einer verstärkten Kaliurese kommen.

Stoff Wechsel verhalten:

Aufnahme: rasche und fast vollständige enterale Resorption, maximale Plasmaspiegel von 140 +/- 50 Mikrogramm/ml nach einer Dosis von 2,5 mg werden ca. nach 30 min. erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 94 %, die Plasmaproteinbindung 79 %. In den Erythrozyten ist die Konzentration 4fach höher als im Plasma infolge reversibler Bindung an Carboanhydrase.

Metabolismus: weitgehende Metabolisierung in der Leber (19 verschiedene Metabolite).

Ausscheidung: zu 60 % renal, davon ca. 10 % in unveränderter Form. Die Elimination erfolgt in einer ersten schnellen Phase mit einer Halbwertszeit von 1,7 Stunden und in einer zweiten langsamen mit einer HWZ von 17,8 Stunden. Die faecale Elimination erfolgt aufgrund eines enterohepatischen Kreislaufs besonders langsam.

Toxizität:

akute Toxizität LD₅₀ (mg/kg KG)

Ratte	po über 3000	ip 393-421	iv 394-440
Maus	über 3000	420-564	577-635
Meerschweinchen	über 3000	410-564	577-635

Zum Vergleich Tagesdosis am Menschen ca. 0,033 mg/kg.

Chronische Toxizität:

Bei Mäusen, Ratten und Hunden führten Dosen von 10-200 mg/kg KG über 2-13 Monate zu keinen substanzbedingten Organveränderungen.

Symptome:

ZNS: Schwächegefühl, Schwindel, Schlafstörungen

Gastrointestinal: Oberbauchbeschwerden

Kardiovaskulär: orthostatische Hypotonie

Serumwerte: Hypokaliämie

Nachweis:

quäl.: Dünnschichtchromatografie

quant.: Gaschromatografie

Therapie:

- primäre Giftentfernung: Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; evtl. Kaliumsubstitution;
- bei Hypotonie: evtl. Infusion von physiologischer Kochsalzlösung.

Literatur:

Campbell, D. B. et al.: Pharmacokinetics and metabolism of indapamid: a review. Curr. Med. Res. Op. 5 (1977) Suppl. 1/13

Moore, R. A. et al.: Antihypertensive action of indampamide and review of pharmacology and toxicology. Curr. Med. Res. Op. 5 (1977) Suppl. 1/25 b