

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

diucomb® mild 10 mg/20 mg Filmtabletten
diucomb® 25 mg/50 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Diucomb mild

1 Filmtablette enthält 10 mg Bemetizid und 20 mg Triamteren.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Diucomb

1 überzogene Tablette enthält 25 mg Bemetizid und 50 mg Triamteren.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose, Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Diucomb mild//Diucomb enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Diucomb mild

Gelbliche, runde Filmtabletten mit Teilkerbe. Über der Teilkerbe ist „DM“, unter der Teilkerbe „02“ eingepreßt.

Überzogene Tablette

Diucomb

Weiß überzogene Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diucomb mild

- Bluthochdruck
- chronische Herzinsuffizienz
- kardiale, hepatische und nephrogene Ödeme

Diucomb

- Hypertonie – leichte bis mittelschwere Formen
- Zur Basistherapie bei schweren Formen in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Medikamenten
- Ödeme bei Herzmuskelschwäche, Nieren- und Lebererkrankungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Höhe der Tagesdosis und die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

Diucomb mild

Dosierung

1. **Zur Behandlung des Bluthochdrucks**
Soweit nicht anders verordnet, täglich 1 Filmtablette *Diucomb mild*.

Für eine anhaltende und gleichmäßige Blutdrucksenkung ist es wichtig, dass *Diucomb mild* regelmäßig und entsprechend den ärztlichen Verordnungen eingenommen wird.

2. **Bei chronischer Herzinsuffizienz**
Soweit nicht anders verordnet, täglich 1 Filmtablette *Diucomb mild*

3. **Zur Ausschwemmung von Wasseransammlungen in Körpergewebe (Ödeme) infolge Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen**

Soweit nicht anders verordnet, anfangs 1–2 Filmtabletten *Diucomb mild*.

Falls erforderlich, bis maximal 3–4 Filmtabletten; ggf. intermittierende Gabe der erforderlichen Dosis jeden 2. oder 3. Tag.

Bei mehr als 1 Filmtablette pro Tag empfiehlt sich der Übergang auf die höher dosierte Stärke *Diucomb*, um die Filmtablettenzahl zu reduzieren.

Art der Anwendung

Diucomb mild sollte möglichst auf vollen Magen (am besten morgens nach dem Frühstück) unzerkaut und mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Bei mehr als 2 Filmtabletten pro Tag empfiehlt es sich, morgens 2 Filmtabletten und mittags 1–2 Filmtabletten einzunehmen.

Diucomb

Dosierung

1. **Zur Behandlung des Bluthochdrucks**

Soweit nicht anders verordnet, täglich 1 überzogene Tablette *Diucomb* morgens nach dem Frühstück.

Für eine anhaltende und gleichmäßige Blutdrucksenkung ist es wichtig, dass *Diucomb* regelmäßig und entsprechend den ärztlichen Verordnungen eingenommen wird.

2. **Zur Ausschwemmung von Flüssigkeitsansammlungen in Körpergewebe (Ödeme) infolge Herzmuskelschwäche, Nieren- und Lebererkrankungen**

Soweit nicht anders verordnet, anfangs 1 überzogene Tablette *Diucomb* morgens nach dem Frühstück, falls erforderlich 2 überzogene Tabletten; evtl. intermittierend jeden 2. oder 3. Tag.

Art der Anwendung

Diucomb sollte möglichst auf vollen Magen (am besten morgens nach dem Frühstück) unzerkaut und mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Ggf. können 2 überzogene Tabletten morgens zusammen oder verteilt – jeweils 1 überzogene Tablette morgens und mittags – eingenommen werden.

Hinweis

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann es vorkommen, dass die Resorption von *Diucomb mild//Diucomb* deutlich eingeschränkt ist.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer verzögerten Ausscheidung von Bemetizid und dem Hauptmetaboliten von Triamteren. Um eine Kumulation zu vermeiden, sollten folgende Dosierungen nicht überschritten werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Triamteren-Dosis
100–75	100 mg/d
75–50	50 mg/d
50–30	25 mg/d

4.3 Gegenanzeigen

Diucomb mild//Diucomb dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe und andere Thiazide sowie Sulfon-

amide (mögliche Kreuzreaktionen beachten!) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Anurie oder schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter Harnproduktion; Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- akuter Nierenentzündung (Glomerulonephritis)
- schweren Leberfunktionsstörungen (Leberversagen mit Bewusstseinsstörungen)
- erniedrigtem Kaliumspiegel (Hypokaliämie), der auf eine Behandlung nicht anspricht
- Hyperkaliämie
- Hyperkalziämie
- Gicht
- schwerem Natriummangel im Blut (Hyponatriämie)
- Hypovolämie
- Schwangerschaft und Stillzeit

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Patienten mit Diabetes mellitus
- Patienten mit erhöhten Plasma-Konzentrationen harnpflichtiger Substanzen (Kreatinin über 1,0 mg/100 ml bei Frauen bzw. 1,2 mg/100 ml bei Männern, Harnsäure über 5,7 mg/100 ml bei Frauen bzw. über 7,0 mg/100 ml bei Männern, Harnstoff über 50 mg/100 ml)
- Patienten, die zu metabolischer Azidose neigen
- Patienten mit Hypotonie
- Patienten mit Zerebralsklerose
- Patienten mit koronarer Herzkrankheit
- Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (z. B. Leberzirrhose, chronischer Alkoholabusus)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit *Diucomb mild//Diucomb* bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann es vorkommen, dass die Resorption von *Diucomb mild//Diucomb* deutlich eingeschränkt ist.

Die Therapie mit *Diucomb mild//Diucomb* sollte immer abgebrochen werden beim Auftreten einer Hyperkaliämie; ferner bei anderweitigen therapieresistenten orthostatischen Beschwerden, Überempfindlichkeitsreaktionen, starken gastrointestinalen Beschwerden, zentralnervösen Störungen, Pankreatitis, Blutbildveränderungen, bei akuter Cholezystitis, beim Auftreten einer Gefäßentzündung (Vaskulitis) und Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit. Während der Behandlung mit *Diucomb mild//Diucomb* sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit Konkrementen der ableitenden Harnwege. Herzranke sollten sich diesbezüglich an die Anweisung des Arztes halten.

Anfangs sollten häufigere Kontrollen des Serum-Kaliums erfolgen. Wenn sich ein Gleichgewicht im Kaliumhaushalt eingestellt hat, genügen seltenere Kontrollen. Ferner sollten Glukose, Harnsäure, Blut-

fette und Kreatinin im Serum sowie EKG in längeren Abständen kontrolliert werden. Besonders sorgfältig überwacht werden müssen Patienten mit Digitalis-, Glukokortikoid- und Laxantien-Therapie.

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom: Arzneimittel, die Sulfonamide oder Sulfonamid-Derivate enthalten, wie z. B. Thiazid-Diuretika, können eine idiosynkratische Reaktion auslösen und zu akuter transienter Myopie und akutem Engwinkelglaukom führen. Zu den Symptomen gehören ein akuter Verlust an Sehschärfe oder akute Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als erste Maßnahme ist das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Falls der Augeninnendruck unverändert hoch bleibt, sollten unverzüglich medizinische bzw. chirurgische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Zu den Risikofaktoren, ein akutes Engwinkelglaukom zu entwickeln, können eine Krankengeschichte mit einer Sulfonamid- oder Penicillinallergie gehören.

Bei Anwendung von Thiazid-Diuretika wurde von Exazerbation bzw. Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses berichtet.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die Serum-Kalium-Konzentration muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie besonders überwacht werden (Kreatinin-Clearance zwischen 30–60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin zwischen 1,5 und 1,8 mg/100 ml). Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml ist *Diucomb mild//Diucomb* kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen). In diesen Fällen ist *Diucomb mild//Diucomb* nicht nur unwirksam, sondern senkt zusätzlich die glomeruläre Filtrationsrate.

Anwendung bei Patienten mit potentiell Folsäuremangel

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus, Gravidität mit Mangelernährung) sollte auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Triamteren (als schwacher Folsäure-Antagonist) unter diesen Bedingungen das Entstehen einer Megaloblastose begünstigen kann.

Die Anwendung von *Diucomb mild//Diucomb* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Diucomb mild

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Diucomb mild* nicht einnehmen.

Diucomb

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption, hereditärer Fructose-Intoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *Diucomb* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe bzw. Präparategruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit *Diucomb mild//Diucomb* beeinflusst werden.

Wirkungsverstärkung

- Andere Antihypertensiva: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von *Diucomb mild//Diucomb* und umgekehrt
- ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensin-II-Antagonisten: Ein starker Blutdruckabfall ist insbesondere zu Behandlungsbeginn möglich.
- Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, gefäßerweiternde Mittel, Alkohol: orthostatische Hypotonie ist möglich. Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von *Diucomb mild//Diucomb*
- Salicylate, hochdosiert: Die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem kann zunehmen.
- Herzglykoside: Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen der Herzglykoside bei vorhandenem Kalium- oder Magnesiummangel
- Glukokortikoide, Carbenoxolon, Abführmittel: Erhöhter Kaliumverlust ist möglich.
- Kaliumhaltige Arzneimittel oder kaliumsparende Diuretika (z. B. Triamteren, Amilorid, Spironolacton) sowie ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensin-II-Antagonisten: Die Gefahr einer Hyperkaliämie wird erhöht, insbesondere bei Patienten mit verminderter Nierenleistung.
- Lithiumhaltige Arzneimittel, hochdosiert: Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium infolge einer möglichen verminderten Lithiumausscheidung durch Diuretika
- Muskelrelaxantien vom Curaretyp: Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung durch die Diuretikabehandlung. Im Falle einer Operation sollte der Anästhesist über die Einnahme von *Diucomb mild//Diucomb* informiert werden.
- Chinidinhaltige Mittel: Verstärkung der Wirkung von Chinidin auf die Erregungsüberleitung, da es zu einer verminderten Ausscheidung von Chinidin kommen kann.

Wirkungsabschwächung

- Nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure und acetylsalicylsäurehaltige Kombinationspräparate): Die entwässernde Wirkung von *Diucomb mild//Diucomb* kann vermindert werden.
- Bei Diabetikern kann durch Anstieg der Blutzuckerwerte eine Anpassung der Diät und/oder der Dosis von Antidiabetika notwendig werden.
- Harnsäuresenkende Medikamente: Die Wirkung kann abgeschwächt werden, so dass durch einen Anstieg der Harnsäure im Serum bei Hyperurikämie oder bei Gicht eine vorübergehende Erhöhung der Dosis der harnsäuresenkenden Medikamente erforderlich werden kann.

- Noradrenalin, Adrenalin: Die Wirkung dieser Arzneistoffe kann abgeschwächt werden.
- Colestyramin: Die Resorption von Bemetizid kann – analog dem Hydrochlorothiazid – vermindert sein.

Sonstige

- Methyldopa: Hämolyse durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid – ein von der chemischen Struktur her dem Bemetizid ähnliches Diuretikum – sind in Einzelfällen beschrieben worden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Diucomb mild//Diucomb darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Diucomb mild//Diucomb kann beim Feten eine Gelbsucht und Thrombozytopenie hervorrufen.

Stillzeit

Diucomb mild//Diucomb darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Da beide Inhaltsstoffe in die Muttermilch übertreten, dürfen stillende Mütter damit nicht behandelt werden oder sollten abstillen.

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

Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)
- Sehr selten (< 1/10000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:
Überempfindlichkeitsreaktionen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:
Mundtrockenheit und Durst, Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, krampfartige Beschwerden im Bauchraum, Obstipation, Diarrhoe. Magen-Darm-Unverträglichkeiten können meist durch Einnahme von *Diucomb mild//Diucomb* nach dem Essen vermieden werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:
Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit
Sehr selten:
Nervosität, Tinnitus

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

vorübergehende Verschlechterung einer bestehenden Kurzsichtigkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten:

allergische Hauterscheinungen mit Juckreiz, Hautrötung, Exanthem, Urtikaria, photoallergischem Exanthem, meist schnelle Rückbildung nach Absetzen des Präparates

Herzerkrankungen

Blutdruckabfall und orthostatische Regulationsstörungen bei zu starker Flüssigkeitsausschwemmung, häufig mit Herzklopfen, eventuell kardiale Dysfunktionen infolge Hypo- oder Hyperkaliämie

Gefäßerkrankungen

bei hoher Dosierung – insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen – Thrombosen und Embolien

Gelegentlich:

Vaskulitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:

Ikterus

Es ist nicht auszuschließen, dass Diuretika vom Benzothiadiazintyp in seltenen Fällen eine hämorrhagische Pankreatitis und bei bestehender Cholelithiasis eine akute Cholezystitis auslösen können.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:

bei Behandlungsbeginn Muskelverspannungen oder Wadenkrämpfe

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:

Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und – bei für Folsäuremangel disponierten Patienten – megaloblastäre Anämie). Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sind notwendig.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:

akute interstitielle Nephritis

Sehr selten:

– meist bei bekannter Disposition für Nierensteine (Oxalat- oder Uratsteine) – Entstehen von Nierensteinen nach längerer Anwendung des in *Diucomb mild//Diucomb* enthaltenen Wirkstoffes Triamteren. Diese Patienten sollten deshalb auf eine ausreichende tägliche Flüssigkeitszufuhr achten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten:

allgemeines Schwächegefühl

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei langfristiger kontinuierlicher Einnahme sind Elektrolytveränderungen möglich, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und Hypochlorämie.

Häufig:

Anstieg der Serumkalium-Werte bedingt durch den Triamteren-Anteil in den hyperkaliämischen Bereich, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Entwicklung einer metabolischen Azidose möglich.

Gelegentlich:

Erhöhung der Blutfettwerte

Thiazide können zu Erhöhungen des Harnsäurespiegels (insbesondere in den ersten Behandlungswochen) führen; mögliche Auslösung von Gichtanfällen bei disponierten Patienten.

Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus können die Blutzuckerwerte ansteigen.

Vor allem zu Behandlungsbeginn tritt häufig ein meist reversibler Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin) auf. Dies ist besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu beachten.

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Bei akuter Überdosierung (z. B. in suizidaler Absicht) ist mit einer länger als 24 Stunden anhaltenden Diurese und einer stärkeren Ausscheidung von Natrium und Chlorid zu rechnen. Gegebenenfalls kann der Blutdruck abfallen, die Pulsfrequenz ansteigen sowie Müdigkeit und Kopfdruck auftreten.

Bei chronischer Intoxikation können Störungen des Kaliumhaushaltes im Vordergrund stehen. Bei normaler Nierenfunktion kann sich eine Hypokaliämie entwickeln, bei eingeschränkter Nierenfunktion – bedingt durch die Triamteren-Komponente – eine Hyperkaliämie.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit *Diucomb mild//Diucomb* umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von *Diucomb mild//Diucomb* zu vermindern.

Neben der Überwachung der vitalen Parameter müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Therapeutische Maßnahmen

- bei Hypovolämie: Volumensubstitution
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie
- bei Hyperkaliämie: weitere Kaliumzufuhr unterbinden
- Glucose-Insulin-Infusion (ggf. unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat)

- Ionenaustauscher oral oder rektal (z. B. Resonium® A, Sorbisterit®)
- Hämo- oder Peritonealdialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz
- Kaliumgluconat langsam i. v. (bei digitalisierten Patienten kontraindiziert)
- β_2 -Agonisten i. v.
- Schleifendiuretika bei erhaltener Nierenfunktion
- Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.
- bei Azidose: Hydrogencarbonat-Infusion

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretikum, Bemetizid: Saluretikum, Triamteren: kaliumsparendes Diuretikum
ATC-Code: C03EA16

Bemetizid

Bemetizid ist ein Sulfonamid-Diuretikum aus der Thiazidreihe (Benzothiadiazin-Derivat), das – wie andere Diuretika dieser Gruppe – eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Thiazid-Diuretika hemmen vorwiegend im fröhdistalen Nierentubulus die Natrium-Rückresorption. Dadurch können maximal 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden.

Bemetizid führt bei oraler Applikation zu einer Mehrausscheidung von Flüssigkeit, Natrium und Chlorid (etwa zu gleichen Teilen), Kalium und Magnesium, während die Calciumausscheidung bei kontinuierlicher Gabe gering reduziert wird (Bikarbonat kann unter hohen Thiazid-Dosen ausgeschieden werden, wodurch der Urin alkalisch wird).

Die Elektrolyt- und Volumenausscheidung setzt langsam zunehmend innerhalb von 0,5 bis 3 Stunden ein und erreicht nach 6 bis 8 Stunden den maximalen Effekt. Bei höheren Dosen bleibt die Ausscheidungsbilanz bis zu 24 Stunden positiv, so dass auf einen über 24 Stunden anhaltenden Effekt geschlossen werden kann. Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial gering vermindert; bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Bemetizid wie andere Thiazide praktisch unwirksam.

Durch vermehrte Natrium- und Wasserelimination wirkt Bemetizid antödematös und bei Hochdruck blutdrucksenkend.

Triamteren

Triamteren ist ein Pteridin-Derivat und gehört zur Gruppe der kaliumsparenden Diuretika. Der Wirkort liegt im Nephron weiter distal als der des Bemetizid (spätdistaler Tubulus und kortikales Sammelrohr). In diesem Nephron-Abschnitt werden nur noch 2–3 % des glomerulär filtrierten Natriums rückresorbiert, dafür aber Kalium sezerniert. Triamteren bewirkt eine im Vergleich zu anderen Diuretika geringe Mehrausscheidung von Natrium, Chlorid, Calcium und Bikarbonat. Seine Hauptwirkung besteht in einer

dosisabhängigen Herabsetzung der Kalium- und Magnesiumausscheidung.

Diuretischer und natriuretischer Effekt halten etwa 12–16 Stunden an.

Die Wirkung am Nephron ist unabhängig vom Aldosteron-Spiegel.

Bemetizid/Triamteren-Kombination

Kombiniert mit Bemetizid verstärkt Triamteren den Effekt auf die Natrium-, Chlorid- und Volumenausscheidung (additiver Effekt) und vermindert die Ausscheidung von Kalium und Magnesium (antagonistischer Effekt).

Nach Gabe einer Kombination von 10 mg Bemetizid und 20 mg Triamteren steigt die Diurese innerhalb der ersten Stunden kontinuierlich an und erreicht nach 9 bis 12 Stunden ihr Maximum. Die erhöhte Volumenausscheidung ist bis 24 h nach der Einnahme noch nachweisbar.

Die natriuretische Wirkung setzt innerhalb der ersten 3 Stunden ein und erreicht nach 3 bis 6 Stunden den maximalen Effekt. Die vermehrte Natriumausscheidung hält bis ca. 24 Stunden nach der Einnahme an.

Das Maximum der Kaliurese liegt zwischen 6 und 9 Stunden nach der Einnahme. Der kaliumsparende Effekt der Kombination ist vor allem in den ersten 6 Stunden ausgeprägt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkstoffe von *Diucomb mild// Diucomb* werden rasch resorbiert.

Die Absorption von Bemetizid aus dem Magen-Darm-Trakt beträgt nach oraler Applikation 90%. Im Plasma ist das Konzentrationsmaximum von Bemetizid 3 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Bemetizidkonzentration nimmt dann mit einer terminalen Halbwertszeit von 3 bis 6 Stunden ab. Etwa 90% des oral zugeführten Wirkstoffs werden metabolisiert und die Metabolite renal ausgeschieden.

Triamteren wird nach oraler Einnahme zu etwa 80% aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Das Konzentrationsmaximum im Plasma ist nach ca. 2 Stunden erreicht. Die terminale Halbwertszeit von Triamteren wird in der Literatur zwischen 1,5 und 5 Stunden und die des aktiven Metaboliten mit 3 bis 6 Stunden angegeben. Triamteren wird stark biotransformiert. Als Hauptmetabolit entsteht Hydroxytriamterenschwefelsäureester (Phase-II-Metabolit). Der Hauptmetabolit weist ähnliche pharmakologische Eigenschaften auf wie die Muttersubstanz. Die Abbauprodukte von Triamteren werden überwiegend renal eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die Einzelsubstanzen als auch die Wirkstoffmischung wurden diversen toxikologischen Prüfungen unterzogen. Relevante Befunde für den Menschen traten hierbei nicht auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Diucomb mild
Carmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose

Hyprolose
Lactose-Monohydrat
Macrogol
20 000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Hypromellose
Talkum

Diucomb

Sucrose
Lactose-Monohydrat
Talkum
Maisstärke
Calciumcarbonat
Carmellose-Natrium
Glucosesirup
Hyprolose
Arabisches Gummi
Povidon K25
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Macrogol 6 000
Montanglycolwachs
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Diucomb mild
3 Jahre

Diucomb
5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Diucomb mild
Nicht über 30 °C lagern!

Diucomb
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Polypropylen-Blisterpackungen

Diucomb mild
Packungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

Diucomb
Packungen mit 30, 50 und 100 überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apontis Pharma GmbH & Co. KG
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Diucomb mild
6856.01.00

Diucomb
1294.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Diucomb mild

Datum der Erteilung der Zulassung
05. April 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

28. April 2005

Diucomb

Datum der Erteilung der Zulassung
11.03.1981

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

23.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt