1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BURINEX LEO 1 mg tabletten
BURINEX LEO 5 mg tabletten
BURINEX LEO 0,5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

BURINEX LEO 1 mg tabletten bevat 1 mg bumetanide per tablet
BURINEX LEO 5 mg tabletten bevat 5 mg bumetanide per tablet
BURINEX LEO 0,5 mg/ml oplossing voor injectie bevat 2 mg bumetanide per ampul

Hulpstof met bekend effect: BURINEX LEO 1 mg tabletten en BURINEX LEO 5 mg tabletten bevatten lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten van 1 mg en 5 mg voor oraal gebruik
Oplossing voor injectie, 0,5 mg/ml in ampullen voor intraveneus of intramusculair gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische Indicaties

BURINEX LEO 1 mg tabletten zijn aangewezen voor de behandeling van oedemen van renale, hepatische of cardiale oorsprong bij volwassenen.
BURINEX LEO 5 mg tabletten zijn aangewezen voor de behandeling van oedemen van renale, hepatische of cardiale oorsprong bij volwassenen wanneer hoge doses van een krachtig diureticum van korte werkingsduur noodzakelijk zijn.
Inspuitbare oplossingen BURINEX LEO zijn aangewezen voor de behandeling van decompensatio cordis, acuut longoedeem, ernstige natriumretentie en ernstige hypertensieve opstoten bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Burinex LEO 1 mg tabletten: de meerderheid van de patiënten vereisen een dagdosis van 1 mg die als eenmalige inname kan toegediend worden, hetzij 's morgens vroeg hetzij vroeg in de namiddag. In functie van de respons kan een tweede dosis toegediend worden 6 à 8 uur later.
In moeilijke gevallen kan de dosis hetzij verhoogd worden tot dat een voldoende diuretisch effect verkregen wordt, hetzij een IV infuus toegediend worden.

Burinex LEO 5 mg tabletten: de dosis moet zorgvuldig bepaald worden voor iedere patiënt op basis van de verkregen respons en het verlangde therapeutische effect. In het algemeen, bij patiënten die niet onder controle zijn met lagere dosissen kan een aanvangsdosis van 5 mg toegediend worden en daarna indien nodig trapsgewijs verhoogd worden tot het verkrijgen van een voldoende respons of tot het verschijnen van ongewenste effecten. Een posologie met 2 dagelijkse innamen moet verkozen worden boven een eenmalige dagdosis.

BURINEX LEO 0,5 mg/ml oplossing voor injectie:
Acuut longoedeem: aanvangsdosis 1 à 2 mg als intraveneuze inspuiting; na 20 minuten herhalen indien nodig.
In de gevallen waarbij een intraveneus infuus aangewezen is, kunnen 2 à 5 mg toegediend worden in 500 ml glucose-oplossing in 30 à 60 minuten.
Indien de IM toediening van toepassing is, bedraagt de aanvangsdosis 1 mg en daarna wordt de dosis aangepast volgens de diuretische respons.

Bij nierinsufficiëntie is een hogere dosering nodig.

Pediatrische patiënten:
Het geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor kinderen, aangezien er beperkte informatie is
over de veiligheid, de werkzaamheid en de dosering bij kinderen.

Wijze van toediening
De orale weg wordt gebruikt voor ambulante en langdurige behandelingen. De parenterale weg wordt gebruikt in spoedgevallen wanneer men een krachtig en snel effect wil bereiken of bij verminderde mogelijkheid van gastro-intestinale absorptie.

4.3 Contra-indicaties

• Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
• Ernstige elektrolytendepletie
• Hepatische encefalopathie, met inbegrip van coma
• Aanhoudende anurie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

• Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer bumetanide wordt toegediend aan patiënten met ernstige leverstoornissen.
• Voorzichtigheid is geboden wanneer bumetanide gebruikt wordt bij patiënten met hypotensie.
• Verstoring van het elektrolyten- en vloeistofevenwicht kan voorkomen (zie rubriek 4.8) en vervangingstherapie dient toegepast te worden waar nodig. Serum kaliumspiegels dienen regelmatig opgevolgd te worden.
• Zoals andere diuretica, kan bumetanide een verhoging van urinezuur in het bloed veroorzaken.
• Bumetanide dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met mogelijke urinewegobstructie.
• Voorzichtigheid wordt aangeraden indien bumetanide wordt toegediend aan patiënten met ernstige of progressieve nierstoornis of met verhoogde ureum/bloed ureum stikstof (BUN) of creatinine.
• Regelmatige opvolging van glucose in de urine en het bloed is nodig bij diabetici en patiënten met vermoede latente diabetes.
• Bij gekende overgevoeligheid voor sulfonamiden bestaat een potentieel risico voor overgevoeligheid voor bumetanide.
• Het terugvinden van bumetanide in de urine tijdens dopingtesten leidt tot diskwalificatie van atleten.
• De toediening van protonpompremmers is in verband gebracht met de ontwikkeling van hypomagnesiëmie. Hypomagnesiëmie kan worden versterkt bij gelijktijdige toediening van Burinex en er moet bijzonder aandacht worden gegeven aan de magnesiumspiegels wanneer deze combinatie wordt gebruikt.
• Burinex tabletten bevatten lactose als hulpstof en patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen (Lapp betekent bevolking die in een bepaald deel van Lapland woont).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

• Digitalis glycosiden
Hypokaliëmie verhoogt de gevoeligheid voor digitalis glycosiden, wat kan leiden tot digitalis toxiciteit (nausea, braken, en aritmie). Kaliumspiegels en tekenen van digitalis toxiciteit dienen opgevolgd te worden. Kaliumsupplementen en lagere dosering van digitalis glycosiden dienen overwogen te worden.
• Niet-depolariserende neuromusculaire blokkers
Hypokaliëmie verhoogt de gevoeligheid voor niet-depolariserende neuromusculaire blokkers
• Lithium
Bumetanide vermindert de klaring van lithium, wat leidt tot hoge serumspiegels van lithium. Daarom vereist gelijktijdig gebruik een nauwe opvolging van de serumspiegels van lithium. Lagere dosissen van lithium kunnen nodig zijn.
• Anti-aritmica
Gelijktijdig gebruik van bumetanide en klasse III anti-aritmica kan een verhoogd risico op elektrolytenstoornis met zich meebrengen en daarop volgende cardiotoxiciteit (QT-verlenging, torsades de pointes, hartstilstand). Elektrolytenspiegels van de patiënten dienen opgevolgd te worden, net als symptomen van aritmie.
• NSAIDs
Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) remmen het effect van bumetanide. De effecten van gelijktijdig gebruik dienen opgevolgd te worden (bv bloeddruk, tekenen van nierfalen). Diuretica kunnen de nefrotoxiciteit van NSAIDs versterken.
• Antihypertensiva en geneesmiddelen die posturale hypotensie veroorzaken
Bumetanide kan het effect van antihypertensiva versterken, met inbegrip van diuretica en geneesmiddelen die posturale hypotensie veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva). Hypotensie bij de eerste dosis kan voorkomen.
• Kaliumsparende diuretica
Het kaliumsparende effect van bumetanide kan versterkt worden door andere kaliumsparende middelen.
• Aminoglycosiden
De ototoxische effecten van aminoglycosiden kunnen versterkt worden bij gelijktijdige toediening van sterke diuretica zoals bumetanide.
• Probenecid
Probenecid remt de renale tubulaire secretie van bumetanide, wat leidt tot een verminderde natriurese.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Bumetanide kan schadelijke farmacologische effecten veroorzaken tijdens de zwangerschap en/of op de foetus/pasgeborene. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
Burinex mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bumetanide noodzakelijk maakt . Het kan enkel gebruikt worden in geval van hartfalen wanneer het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding
Het is niet bekend of bumetanide/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.
Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.
Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Burinex LEO.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische onderzoeken met bumetanide betreffende de vruchtbaarheid.

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

Bumetanide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënt dient echter geïnformeerd te worden dat duizeligheid kan optreden tijdens de behandeling en dient dit in overweging te nemen bij het besturen van een voertuig of het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

De inschatting van de frequentie van de bijwerkingen is gebaseerd op gepoolde analyse van data uit klinische onderzoeken en spontane meldingen.

Gebaseerd op gepoolde data uit klinische onderzoeken waarbij meer dan 1.000 patiënten bumetanide kregen, kan verwacht worden dat 12% van de patiënten een bijwerking ondervinden.

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn hoofdpijn en stoornissen in de elektrolytenbalans (waaronder hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie en hyperkaliëmie), die optreden bij ongeveer 4% van de patiënten, gevolgd door duizeligheid (waaronder orthostatische hypotensie en vertigo) en vermoeidheid bij ongeveer 3% van de patiënten.

Elektrolytenstoornissen kunnen in het bijzonder gedurende lange termijn behandeling voorkomen.

Nierfalen werd gerapporteerd in veiligheidsonderzoeken na het op de markt brengen.

De bijwerkingen zijn gerangschikt per MedDRA Systeem Orgaan Klasse en de individuele bijwerkingen zijn gerangschikt, startend met de meest frequent gerapporteerde. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt in afnemende graad van ernst.

Zeer vaak ≥1/10
Vaak ≥1/100 en <1/10
Soms ≥1/1.000 en <1/100
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000
Zeer zelden <1/10.000

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Beenmergfalen en pancytopenie Thrombocytopenie Leukopenie waaronder neutropenie Anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak: (≥1/100 en <1/10)	Stoornis in de elektrolytenbalans (waaronder hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie en hyperkaliëmie)
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Dehydratie Stoornissen in het glucose metabolisme Hyperuricemie en jicht
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak: (≥1/100 en <1/10)	Duizeligheid (waaronder orthostatische hypotensie en vertigo) Vermoeidheid (waaronder lethargie, slaperigheid, asthenie en malaise) Hoofdpijn
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Syncope
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Gehoorstoornissen
Hartaandoeningen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Pijn en ongemak op de borst
Bloedvataandoeningen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Dyspneu Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak: (≥1/100 en <1/10)	Pijn en ongemak in de buik Nausea
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Braken Diarree Constipatie Droge mond en dorst
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Huiduitslag* Dermatitis en eczeem Urticaria Pruritus Fotosensitiviteit *Diverse types huiduitslag zoals erythemateus, maculo-papulair en pustulair werden gemeld
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak: (≥1/100 en <1/10)	Spierspasmen Pijn en myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak: (≥1/100 en <1/10)	Mictiestoornis
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Nierstoornis (waaronder nierfalen)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Perifeer oedeem

Pediatrische patiënten
Het veiligheidsprofiel van Burinex is niet vastgesteld bij de pediatrische patiënten.

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 in België via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel. Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be en in Luxemburg via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Overdosering

In hoge dosissen en bij langdurige behandeling kunnen lisdiuretica verstoring van de elektrolytenbalans, dehydratie en polyurie veroorzaken.

Symptomen van stoornis in de elektrolytenbalans omvatten droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, verwardheid, gastro-intestinale stoornissen, rusteloosheid, spierpijn, krampen en epileptische aanvallen.

Behandeling bestaat uit correctie van de stoornis van de vloeistof- en elektrolytenbalans.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lisdiuretica
ATC code C03CA02

Bumetanide, de werkzame stof van BURINEX LEO is een lisdiureticum en als zodanig oefent het zijn werking uit:

1. Ter hoogte van het brede gedeelte van het ascenderende deel van de lis van Henle waar het de actieve terugresorptie van chloride ionen en secundair daaraan passief die van natriumionen verhindert.
2. Intrarenale hemodynamiek:
Het verhoogt de renale bloeddoorstroming en veroorzaakt een verschuiving in de intrarenale doorstroming ten voordele van diepe corticale streken. Deze eigenschap is voornamelijk relevant bij gelijktijdige toediening van betablokkers die het omgekeerd effect kunnen hebben.

Zijn diuretische werking geeft aanleiding tot een belangrijke uitscheiding van natrium- en chloride ionen en een verhoudingsgewijs geringere uitscheiding van kaliumionen. Lisdiuretica verhogen de urinaire uitscheiding van magnesium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het natriuretisch effect is dosisafhankelijk en wordt snel verkregen (het begint ongeveer 30 minuten na orale toediening en is maximaal 1 à 2 uur na toediening), de werking is krachtig en kort (het diuretisch effect is praktisch voltooid binnen de 6 u).
Bij IV toediening begint het diuretisch effect pas vanaf de tweede - derde minuut na injectie; het maximaal natriuretisch effect wordt bereikt tussen de 30ste en de 40ste minuut. Het effect eindigt binnen de 2 uur.
Na orale toediening wordt BURINEX LEO bijna volledig en snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties zijn bereikt na ongeveer 30 minuten. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt 95 à 98 %. De halfwaardetijd is ongeveer 1.30 u. De eliminatie gebeurt voornamelijk via de nieren. Studies uitgevoerd met 14C-bumetanide hebben aangetoond dat 65% van de geabsorbeerde dosis ongewijzigd in de urine wordt uitgescheiden en 18 % in de faeces. Er bestaat een goede correlatie tussen urinaire uitscheiding en de diuretische respons. Als gevolg daarvan moeten bij nier-insufficiëntie gewoonlijk hogere dosissen gebruikt worden.
Bij chronische nierinsufficiëntie is de hepatische metabolistatie proportioneel verhoogd.
De werkingsduur is in dit geval niet in belangrijke mate verlengd.

Bij pasgeborenen en zuigelingen blijkt de eliminatie langzamer te verlopen dan bij oudere kinderen en volwassenen, mogelijk door onvolwassen renale en hepatobiliaire functies. De gemiddelde halfwaardetijd voor eliminatie uit het serum neemt af gedurende de eerste levensmaand, van 6 uur bij pasgeborenen tot 2,4 uur bij zuigelingen van 1 maand oud.
De gemiddelde halfwaardetijd voor eliminatie uit het serum bedraagt 2,5 en 1,5 uur bij zuigelingen jonger dan 2 maanden en bij die van 2 tot 6 maanden oud, respectievelijk. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd kan verlengd zijn tot ongeveer 6 uur (met een bereik tot 15 uur) na IV toediening bij premature of voldragen pasgeborenen met ademhalings-stoornissen. Gegevens voor jongere kinderen, met inbegrip van pasgeborenen en zuigelingen, zijn onvoldoende om doseringsaanbevelingen mogelijk te maken, zie 4.2.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Bumetanide heeft geen mutageen, teratogeen of carcinogeen effect vertoond in de pre-klinische studies, hoewel gegevens uit preklinisch onderzoek in vitro en in vivo een mogelijke invloed op de pre- en postnatale nier-, long- en neurogene ontwikkeling suggereren. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen aan de aanbevolen therapeutische doses. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied acute en chronische toxiciteit, en toxiciteit bij herhaalde dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

BURINEX LEO Tabletten 1 mg: maïszetmeel - lactose – colloïdaal siliciumdioxide - Polyvinylpyrrolidone vinylacetaat - Polysorbaat 80 - Agar - Talk – magnesiumstearaat.
BURINEX LEO Tabletten 5 mg: maïszetmeel - lactose - colloïdaal siliciumdioxide - Polyvinylpyrrolidone vinylacetaat - Polysorbaat 80 - Agar - talk – magnesiumstearaat.
BURINEX LEO Ampullen 2 mg: Xylitol – dinatriumfosfaat - mononatriumfosfaat – water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Burinex LEO tabletten 1 mg en 5 mg: 3 jaar
Burinex LEO ampullen 2 mg: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Burinex LEO 1 mg en 5 mg tabletten: Bewaren beneden 30°C.
Burinex LEO 0,5 mg/ml oplossing voor injectie: Bewaren beneden 25°C.
De ampullen en blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Burinex LEO tabletten 1 mg: doos van 30 en 50 tabletten,
een eenheidsverpakking van 50 tabletten
en kliniekverpakking van 100 tabletten
Burinex LEO tabletten 5 mg: doos van 10, 20 en 30 tabletten
en een eenheidsverpakking van 50 tabletten
Burinex LEO ampullen 2 mg: een verpakking van 2 of 5 ampullen à 4 ml (= 2 mg bumetanide per ampul)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

LEO Pharma nv/sa
Duwijckstraat 17
B-2500 Lier
Tel: +32 (0)3 740 78 68
Fax: +32 (0)3 740 78 69
E-mail: leo-pharma.be@leo-pharma.com

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

Burinex LEO 1 mg tabletten: BE090404
Burinex LEO 5 mg tabletten: BE145171
Burinex LEO 0,5 mg/ml oplossing voor injectie: BE145187

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

Datum van eerste verlening van de vergunning
Burinex LEO 1 mg tabletten: 01/07/1974
Burinex LEO 5 mg tabletten: 25/10/1988
Burinex LEO 0,5 mg/ml oplossing voor injectie: 25/10/1988

Datum van hernieuwing van de vergunning
Burinex LEO 1 mg tabletten: 03/11/2003
Burinex LEO 5 mg tabletten: 03/11/2003
Burinex LEO 0,5 mg/ml oplossing voor injectie: 03/11/2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste herziening van de SKP: oktober 2017
Datum van de laatste goedkeuring van SKP: november 2017