1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bumetanide Sandoz tablet 1, tabletten 1 mg
Bumetanide Sandoz tablet 2, tabletten 2 mg
Bumetanide Sandoz tablet 5, tabletten 5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Bumetanide Sandoz tablet 1 bevat 1 mg bumetanide.
Elke tablet Bumetanide Sandoz tablet 2 bevat 2 mg bumetanide.
Elke tablet Bumetanide Sandoz tablet 5 bevat 5 mg bumetanide.

Hulpstof met bekend effect:
Bumetanide Sandoz tablet 1 bevat 50,6 mg lactose (als monohydraat).
Bumetanide Sandoz tablet 2 bevat 101,2 mg lactose (als monohydraat).
Bumetanide Sandoz tablet 5 bevat 253 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Bumetanide Sandoz tablet 1 zijn witte tot gebroken witte biconvexe tabletten met een lege zijde een een zijde met een breukstreep. Boven de breukstreep staat “1”, en onder de breukstreep staat “BMT”.
Bumetanide Sandoz tablet 2 zijn witte tot gebroken witte tabletten met een lege zijde een een zijde met een breukstreep. Boven de breukstreep staat “2”, en onder de breukstreep staat “BMT”.
Bumetanide Sandoz tablet 5 zijn witte tot gebroken witte tabletten. De randen zijn afgerond. De tabletten hebben een lege zijde een een zijde met een breukstreep. Boven de breukstreep staat “5”, en onder de breukstreep staat “BMT”.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oedeem ten gevolge van decompensatio cordis, levercirrose, nefrotisch syndroom en geneesmiddelen bij volwassenen. Diuretische therapie bij chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Doorgaans kan iedere ochtend 0,5 tot 1 mg gegeven worden. Afhankelijk van de reactie van de patiënt kan de dosering om de 6-8 uur worden herhaald. In hardnekkige gevallen kan de dosering worden verhoogd tot een bevredigend resultaat wordt verkregen. De onderhoudsdosering dient, wanneer mogelijk, te worden teruggebracht tot minder dan de aanvangsdosering. Het zal zelden nodig zijn om meer dan 4 mg per dag toe te dienen. Oedeem bij nefrotisch syndroom: Indien met

de gebruikelijke lage dosering onvoldoende effect wordt bereikt kan de dosering worden verhoogd tot 2-5 mg, indien nodig iedere 6-8 uur te herhalen.

Indien orale toediening niet mogelijk is of een snelle werking noodzakelijk is, kan bumetanide intramusculair of intraveneus worden toegediend.

Kinderen:
Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor kinderen aangezien er beperkte informatie is over veiligheid, werkzaamheid en dosering bij kinderen.

Voedselinname
De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Ouderen
Wegens een gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek kan bij oudere patiënten een afname van het diuretisch effect optreden met een verhoogde kans op bijwerkingen. De dosering dient daarom aangepast te worden op basis van de effectiviteit en mogelijke ongewenste reacties op het geneesmiddel.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie
Wegens een gewijzigde farmacokinetiek en/of farmacodynamiek kan bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie een afname van het diuretisch effect optreden met een verhoogde kans op bijwerkingen. De dosering dient daarom aangepast te worden op basis van de effectiviteit en mogelijke ongewenste reacties op het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige elektrolytendepletie.
- Aanhoudende anurie.
- Hepatogene encefalopathie met inbegrip van coma.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden als bumetanide toegediend wordt aan patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie of aan patiënten met hypotensie.

Bij patiënten, die gedurende langere tijd of met hoge doses worden behandeld, is het aan te bevelen regelmatig het elektrolytengehalte (met name natrium, magnesium en kalium) te bepalen, vooral van patiënten die lijden aan andere ziekten (bijvoorbeeld levercirrose) of bij gelijktijdige behandeling met medicijnen (waaronder protonpomp remmers die geassocieerd worden met het ontstaan van hyponatriëmie, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie (zie rubriek 4.5).

Het verdient aanbeveling om altijd, maar zeker bij hogere doseringen en bij patiënten met een nierfunctiestoornis de kaliumconcentratie van het plasma regelmatig te controleren en zo nodig een aanvullende kaliumtherapie te geven. De eerste keus in de genoemde gevallen is de toediening van een kaliumsparend diureticum. Dit is in het bijzonder van belang bij een gelijktijdige behandeling met digitalisglycosiden, omdat een kaliumtekort de verschijnselen van digitalisintoxicatie kan provoceren of verergeren. De symptomen van kaliumtekort zijn zwakte, duizeligheid, lethargie, beenkrampen, gebrek aan eetlust, braken of mentale verwardheid.

Een toename van het urinezuurgehalte in het serum is mogelijk; men dient daarom voorzichtig te zijn met patiënten die ooit hyperurikemie hebben gehad.
Een therapie met diuretica kan reeds bestaande symptomen van urinewegobstructie verergeren (bijv. bij patiënten met prostaathypertrofie). Met name bij bejaarden dient men voorzichtig te beginnen en in het begin van de behandeling laag te doseren, omdat abrupte diurese kan leiden tot hypovolemie en dientengevolge tot symptomen van circulatoire insufficiëntie.

Sterke diurese bij een gestoorde nierfunctie kan een reversibele nierfunctievermindering veroorzaken. Een adequate vochttoevoer is bij dergelijke patiënten noodzakelijk. Indien het ureumgehalte in het bloed aanzienlijk toeneemt of oligurie ontstaat, is staken van de behandeling gewenst.
Bij patiënten met ernstige decompensatio cordis dient de behandeling onder strenge controle en met de nodige terughoudendheid te geschieden.
Bij diabetici en patiënten met vermoede latente diabetes dient regelmatig het glucosegehalte in urine en bloed te worden gecontroleerd. Evenals dat het geval is bij andere diuretica, kan een ongunstige beïnvloeding van de koolhydraatstofwisseling optreden waardoor een bestaande koolhydraatintolerantie of diabetes mellitus kunnen verergeren.

Toxische epidermale necrolyse (TEN) en Stevens-Johnson-syndroom (SJS), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn, zijn gemeld in verband met niet-antibiotische sulfonamide bevattende producten, waaronder bumetanide. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van SJS en TEN en moeten er nauwlettend op worden gecontroleerd. Indien zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reactie, moet het gebruik van bumetanide worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt bij gebruik van bumetanide een ernstige reactie zoals SJS of TEN heeft ontwikkeld, mag de behandeling met bumetanide bij deze patiënt op geen enkel tijdstip worden hervat.

Bij bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden bestaat een potentieel risico voor overgevoeligheid voor bumetanide.

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

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

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 (misselijkheid, braken en aritmie). Controle van de kaliumspiegels en controle op tekenen van digitalis toxiciteit zijn vereist. Kaliumsuppletie en dosisverlaging van digitalis glycosidenkunnen nodig zijn.

Niet-depolariserende spierrelaxantia
Hypokaliëmie verhoogt de gevoeligheid voor niet-depolariserende spierrelaxantia.

Lithium
Bumetanide vermindert de klaring van lithium, wat leidt tot hoge serumspiegels van lithium. Daarom dienen de lithiumspiegels gecontroleerd te worden. Verlaging van de lithiumdosis kan nodig zijn.

Antiaritmica
Gelijktijdig gebruik van bumetanide en klasse III antiaritmica kan een verhoogd risico op elektrolytenstoornissen met zich meebrengen en daardoor is ook het risico op cardiotoxiciteit (QT-verlenging, torsades de pointes, hartstilstand) verhoogd. De elektrolytenspiegels van de patiënten dienen gecontroleerd 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 gemonitord te worden (bv. bloeddruk, tekenen van nierfalen). Diuretica kunnen de nefrotoxiciteit van NSAIDs versterken.

Antihypertensiva en geneesmiddelen die orthostatische hypotensie veroorzaken
Bumetanide kan het effect van antihypertensiva versterken, waaronder diuretica en geneesmiddelen die orthostatische hypotensie veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva en MAO -inhibitoren). Bij de eerste dosis kan hypotensie voorkomen. Een verlaging van de dosering van deze middelen kan gewenst zijn indien bumetanide wordt gebruikt voor de behandeling van oedemen bij hypertensie.

Kaliumuitdrijvende middelen
Het kaliumverlies door bumetanide kan worden versterkt door andere kaliumuitdrijvende middelen. Drop is ook een kaliumuitdrijvend middel.

Ototoxiciteit
De ototoxische effecten van bijvoorbeeld aminoglycosiden kunnen versterkt worden bij gelijktijdige toediening van bumetanide. De optredende gehoorstoornissen kunnen irreversibel zijn.

Probenecide
Probenecide remt de renale tubulaire secretie van bumetanide, wat leidt tot een verminderde natriurese.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op teratogene effecten. Bumetanide kan schadelijke farmacologische effecten veroorzaken tijdens de zwangerschap en/of op de foetus/pasgeborene. Diuretica kunnen de placentaire doorbloeding verminderen. Bumetanide mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bumetanide noodzakelijk maakt. Het kan uitsluitend gebruikt worden in geval van hartfalen wanneer het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding
Diuretica kunnen de melkproductie verminderen. Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van bumetanide in moedermelk. Tijdens behandeling met bumetanide mag geen borstvoeding worden gegeven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de invloed van bumetanide op de vruchtbaarheid.

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

Aangezien in incidentele gevallen hypovolemie kan optreden, aanleiding gevend tot onder andere duizeligheid en verminderd gezichtsvermogen kan vooral bij het begin van de behandeling het

vermogen om deel te nemen aan het verkeer of gebruik te maken van machines nadelig beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

De meest 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.

Ernstige cutane bijwerkingen (‘severe cutaneous adverse reactions’, SCAR’s), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld in verband met bumetanide (zie rubriek 4.4).

De schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op de analyse van gegevens uit klinische onderzoeken en van spontane meldingen. De bijwerkingen worden naar orgaansysteem volgens MedDRA gerangschikt. Per orgaansysteem worden de bijwerkingen gerangschikt naar aflopende frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende 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
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms (≥1/1.000 en <1/100)	Beenmergfalen en pancytopenie Thrombocytopenie Leukopenie waaronder neutropenie en agranulocytose Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Frequentie niet bekend	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak: (≥1/100 en <1/10)	Elektrolyten abnormaal (waaronder hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie, hypomagnesiëmie en hyperkaliëmie)
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Dehydratie Glucosemetabolisme abnormaal (diabetus mellitus, hyperglycaemia/ hypoglycaemia) Hyperuricemie en jicht
Frequentie niet bekend	Metabole-alkalose
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak: (≥1/100 en <1/10)	Duizeligheid (waaronder orthostatische hypotensie en vertigo) Lethargie

	Somnolentie 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
Frequentie niet bekend	Bradycardie Tachycardie
Bloedvataandoeningen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Hypotensie Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Dyspneu Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak: (≥1/100 en <1/10)	Abdominale pijn Misselijkheid
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Braken Diarree Constipatie Droge mond en dorst
Lever- en galaandoeningen	
Frequentie niet bekend	Cholestase Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Huiduitslag* Dermatitis en eczeem Urticaria Pruritus Fotosensitiviteit *Diverse typen huiduitslag zoals erythemateus, maculo-papulair en pustulair werden gemeld
Frequentie niet bekend	Stevens-Johnsons-syndroom (SJS) toxische epidermale necrolyse (TEN)
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	
Vaak: (≥1/100 en <1/10)	Vermoeidheid (waaronder asthenie en malaise)
Soms: (≥1/1.000 en <1/100)	Perifeer oedeem

Pediatrische populatie
Het veiligheidsprofiel van bumetanide is niet vastgesteld bij de pediatrische populatie.

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

In hoge doses en bij langdurige behandeling kunnen lisdiuretica verstoring van de elektrolytenbalans, dehydratie en polyurie veroorzaken, met als gevolg acute hypotensie, dehydratie, hyponatriëmie en hypokaliëmie met de daarbij behorende symptomen (droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, verwardheid, gastro-intestinale stoornissen, rusteloosheid, spierpijn, krampen en epileptische aanvallen). Er bestaan geen specifieke maatregelen. Na ingestie van een grote hoeveelheid tabletten kan men overwegen de patiënt te laten braken of de maag te spoelen. Ondersteunende maatregelen bestaan uit het herstellen van de vocht- en elektrolytenbalans.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lisdiuretica, ATC code: C 03 CA 02.

Bumetanide is een krachtig lisdiureticum met een snelle en korte werking. Farmacologische en klinische proeven hebben aangetoond, dat de diuretische werking van 1 mg bumetanide overeenkomt met ongeveer 40 mg furosemide. Er moet echter wel rekening worden gehouden met verschil in individuele reacties.
Het diuretisch effect van bumetanide is dosisafhankelijk. Patiënten die niet reageren op een lage aanvangsdosering reageren gewoonlijk als de dosis wordt verhoogd. Bumetanide blijkt het grootste effect uit te oefenen op het proximale deel van de lis van Henle, maar kan tevens een additionele werking hebben in de proximale tubulus.

De diurese begint 30 minuten na orale toediening, terwijl een maximaal effect na 1 tot 2 uur wordt bereikt. Het diuretisch effect is praktisch voltooid binnen 4-6 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bumetanide wordt goed geabsorbeerd na orale toediening met een biologische beschikbaarheid tussen de 80 en 95%. Bumetanide wordt voor ongeveer 50% door de nier en voor ongeveer 50% door de lever geklaard. Bij lever- of nierziekte neemt de eliminatiehalfwaardetijd toe. De halfwaardetijd varieert tussen de 40- 150 minuten. Er zijn geen actieve metabolieten bekend.

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 het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, lactose monohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, natriumlaurylsulfaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Bumetanide Sandoz tablet 1 en 5: 4 jaar.
Bumetanide Sandoz tablet 2: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bumetanide Sandoz tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen bestaande uit Al/Al **of** uit Al/PVC/PVDC.
Verpakkingsgrootten Bumetanide Sandoz tablet 1 en 5: 30 en 90 tabletten.
Verpakkingsgrootten Bumetanide Sandoz tablet 2: 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 en 120 tabletten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 23048, tabletten 1 mg
RVG 24312, tabletten 2 mg
RVG 23049, tabletten 5 mg

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

RVG 23048, RVG 23049
Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 1999
Datum van laatste verlenging: 22 maart 2014

RVG 24312
Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 september 1999
Datum van laatste verlenging: 7 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 11 oktober 2024