

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bumetanide Unichem 1 mg, tabletten

Bumetanide Unichem 2 mg, tabletten

Bumetanide Unichem 5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Bumetanide Unichem 1 mg tablet bevat 1 mg bumetanide.

Elke Bumetanide Unichem 2 mg tablet bevat 2 mg bumetanide.

Elke Bumetanide Unichem 5 mg tablet bevat 5 mg bumetanide.

Hulpstof met bekend effect:

Bumetanide Unichem 1 mg: elke tablet bevat 50,6 mg lactosemonohydraat.

Bumetanide Unichem 2 mg: elke tablet bevat 101,2 mg lactosemonohydraat.

Bumetanide Unichem 5 mg: elke tablet bevat 253 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

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.

Pediatrische patiënten

Dit middel wordt niet aanbevolen voor kinderen, aangezien er beperkte informatie is over de veiligheid, de werkzaamheid en de 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 het werkzaam bestanddeel of voor één van de 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 sectie 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 zonodig 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.

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

Dit middel bevat lactose en natrium

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 dekaliumspiegels en controle op tekenen van digitalis toxiciteit zijn vereist. Kaliumsuppletie en dosisverlaging van digitalis glycosiden kunnen 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.

Antiarritmica

Gelijktijdig gebruik van bumetanide en klasse III antiarritmica 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 natriuresis.

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 Unichem 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.

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: $\geq 1/10$

Vaak: $< 1/10$

Soms: $1 < 1/100$

Zelden: $< 1/1.000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Beenmergfalen en pancytopenie

Thrombocytopenie
Leukopenie waaronder neutropenie en agranulocytose
Anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend Allergische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Elektrolyten abnormaal (waaronder hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie, hypomagnesiëmie en hyperkaliëmie)

Soms: Dehydratie
Glucosemetabolisme abnormaal (diabetes mellitus, hyperglycaemia/
hypoglycaemia)
Hyperuricemie en jicht

Niet bekend: Metabole-alkalose

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid (waaronder orthostatische hypotensie en vertigo)
Lethargie
Somnolentie
Hoofdpijn

Soms: Syncope

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Gehoorstoornissen

Hartaandoeningen

Soms: Pijn en ongemak op de borst

Niet bekend: Bradycardie
Tachycardie

Bloedvataandoeningen

Soms: Hypotensie
Orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspneu
Hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Abdominale pijn
Misselijkheid

Soms: Braken
Diarree
Constipatie
Droge mond en dorst

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: Cholestase
Geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huiduitslag*
Dermatitis en eczeem
Urticaria
Pruritus
Fotosensitiviteit

*Diverse typen huiduitslag zoals erythemateus, maculo-papulair en pustulair werden gemeld

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Spierspasmen
Pijn en myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Mictiestoornis

Soms: Nierstoornis (waaronder nierfalen)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid (waaronder asthenie en malaise)

Soms: Perifeer oedeem

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van Bumetanide Unichem 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 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 45-150 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 ademhalingsstoornissen. Gegevens voor jonge 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

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Bumetanide Unichem 1 en 5 mg, tabletten: 48 maanden

Bumetanide Unichem 2 mg, tabletten: 36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bumetanide Unichem 1 en 5 mg, tabletten: bewaren beneden 25°C

Bumetanide Unichem 2 mg, tabletten: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bumetanide Unichem 1 mg en 5 mg tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen bestaande uit Al/Al of uit Al/PVC/PVDC.

Verpakkingsgrootte: 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 en 120 tabletten.

Bumetanide Unichem 2 mg wordt geleverd in blisterverpakkingen bestaande uit Polyamide/Al/PVC/Al of uit Al/PVC/PVDC.

Verpakkingsgrootte: 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 HANDEL BRENGEN

Unichem Laboratories Limited
Studio 8D, Ard Ghaoithe Commercial Centre,
Ard Gaoithe Busuiness Park,
Cashel Road,
Clonmel,
Co. Tipperary,
Ireland

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

Bumetanide Unichem 1 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 23385

Bumetanide Unichem 2 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 24314

Bumetanide Unichem 5 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 23386

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Bumetanide Unichem 1 mg, tabletten 23 maart 1999

Bumetanide Unichem 2 mg, tabletten 23 augustus 1999

Bumetanide Unichem 5 mg, tabletten 23 maart 1999

Datum van de laatste verlenging:

Bumetanide Unichem 1 mg, tabletten 23 maart 2014

Bumetanide Unichem 2 mg, tabletten 23 augustus 2014

Bumetanide Unichem 5 mg, tabletten 23 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 19 januari 2023