

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BURINEX 1 mg comprimés
BURINEX 5 mg comprimés
BURINEX 0,5 mg/ml solution pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

BURINEX 1 mg comprimés contient 1 mg de bumétanide par comprimé
BURINEX 5 mg comprimés contient 5 mg de bumétanide par comprimé
BURINEX 0,5 mg/ml solution pour injection contient 2 mg de bumétanide par ampoule

Excipient à effet notoire : BURINEX 1 mg comprimés et BURINEX 5 mg comprimés contiennent du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés de 1 mg et 5 mg pour usage oral
Solution pour injection, 0,5 mg/ml en ampoule pour usage intraveineux ou intramusculaire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés BURINEX 1 mg sont indiqués dans le traitement des oedèmes d'origine rénale, hépatique ou cardiaque chez les adultes.

Les comprimés BURINEX 5 mg sont indiqués dans le traitement des oedèmes d'origine rénale, hépatique ou cardiaque chez les adultes lorsque de hautes doses d'un diurétique puissant et de durée d'action courte sont requises.

Les solutions injectables BURINEX sont indiquées dans le traitement de la décompensation cardiaque, d'oedème pulmonaire aigu, de la rétention sodée sévère et des poussées hypertensives sévères chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comprimés Burinex 1 mg: la plupart des patients nécessitent une dose journalière de 1 mg qui peut être administrée en une prise, soit le matin soit tôt dans l'après-midi. En fonction de la réponse, une 2^{ième} dose peut être administrée 6 à 8 heures plus tard.

Dans les cas rebelles, soit la dose peut être augmentée jusqu'à ce qu'une réponse diurétique satisfaisante soit obtenue, soit une perfusion I.V. peut être administrée.

Comprimés Burinex 5 mg: la dose doit être titrée soigneusement pour chaque patient en se basant sur la réponse obtenue et l'effet thérapeutique recherché. En règle générale, chez les patients non contrôlés par des doses plus faibles, une posologie de départ de 5 mg par jour peut être appliquée et ensuite, si nécessaire, graduellement augmentée jusqu'à obtention d'une réponse satisfaisante ou l'apparition d'effets indésirables. Une posologie à raison de 2 prises par jour doit être envisagée de préférence à une seule dose journalière.

BURINEX 0,5 mg/ml solution pour injection:

Oedème pulmonaire aigu: initialement 1 à 2 mg en injection intraveineuse; répéter si nécessaire après 20 minutes.

Dans les cas où une perfusion intraveineuse est indiquée, 2 à 5 mg peuvent être administrés dans 500 ml de soluté glucosé en 30 à 60 minutes.

Lorsque la voie I.M. est appropriée, une dose de 1 mg est administrée initialement et ensuite la dose est adaptée en fonction de la réponse diurétique.

En cas d'insuffisance rénale, un dosage plus élevé est nécessaire.

Population pédiatrique:

Le médicament n'est pas recommandé pour les enfants car il existe des informations limitées sur la sécurité, l'efficacité et la posologie chez les enfants.

Mode d'administration

La voie orale est utilisée pour les traitements ambulatoires et prolongés. La voie parentérale est utilisée dans les cas d'urgence lorsqu'on veut obtenir un effet intense et rapide ou lorsque la possibilité d'absorption gastro-intestinale est réduite.

4.3 Contre-indications

- Burinex comprimés 1 mg et 5 mg : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Burinex 0,5 mg/ml solution pour injection : hypersensibilité à la substance active, au formaldéhyde (voir rubrique 4.4) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Déplétion électrolytique sévère
- Encéphalopathie hépatique, incluant coma
- Anurie persistante

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Uniquement pour Burinex 0,5 mg/ml solution pour injection : le formaldéhyde est un produit de dégradation qui peut être formé en quantité trace au cours de la conservation. En raison du potentiel anaphylactique du formaldéhyde, la prudence est conseillée
- La prudence est recommandée lorsque le bumétanide est administré à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- La prudence devrait être exercée quand le bumétanide est utilisé chez les patients souffrant d'hypotension.
- Des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent se produire (voir rubrique 4.8) et une thérapie de remplacement doit être appliquée si nécessaire. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés régulièrement.
- Comme les autres diurétiques, le bumétanide peut provoquer une augmentation de l'acide urique dans le sang.
- Le bumétanide doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une éventuelle obstruction des voies urinaires.
- La prudence est recommandée si le bumétanide est administré à des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou progressive ou avec une augmentation d'urée/azote uréique sanguin (AUS) ou de créatinine.
- Un suivi régulier du glucose dans l'urine et le sang est nécessaire chez les patients diabétiques et les patients atteints de diabète latent soupçonné.
- En cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides, il existe un risque potentiel pour l'hypersensibilité au bumétanide.
- La détection de bumétanide dans l'urine au cours de tests de dopage disqualifiera les athlètes.
- L'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons a été associée au développement d'hypomagnésémie. L'hypomagnésémie peut être renforcée lors d'administration simultanée de Burinex et une attention particulière devrait être accordée aux niveaux de magnésium lors d'utilisation de cette combinaison.
- Les comprimés de Burinex contiennent du lactose comme excipient, et les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament (Lapp signifie les gens qui vivent dans une certaine partie de la Laponie).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Glucosides digitaliques

L'hypokaliémie augmente la sensibilité aux glucosides digitaliques, ce qui peut conduire à une toxicité des digitaliques (nausées, vomissements, et arythmies). Les niveaux de potassium et des signes de toxicité des digitaliques doivent être suivis. Des suppléments de potassium et une dose inférieure de glucosides digitaliques doivent être considérés.

- Agents bloquants non-dépolarisants neuromusculaires

L'hypokaliémie augmente la sensibilité aux agents bloquants non-dépolarisants neuromusculaires.

- Lithium

Le bumétanide réduit la clairance du lithium, ce qui conduit à des taux sériques élevés de lithium. Par conséquent, l'utilisation concomitante exige une surveillance étroite des taux sériques de lithium. Des doses plus faibles de lithium peuvent être nécessaires.

- Antiarythmiques

L'utilisation concomitante de bumétanide et de médicaments anti-arythmiques de classe III peuvent donner lieu à un risque accru de troubles électrolytiques et une cardiotoxicité subséquente (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, arrêt cardiaque). Les taux électrolytiques des patients doivent être suivies, comme les symptômes d'arythmie.

- AINS

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent l'effet du bumétanide. Les effets de l'utilisation concomitante doivent être suivies (par exemple la tension artérielle, des signes d'insuffisance rénale). Les diurétiques peuvent augmenter la néphrotoxicité des AINS.

- Les agents antihypertenseurs et les médicaments qui provoquent une hypotension orthostatique

Le bumétanide peut potentialiser l'effet des médicaments antihypertenseurs, y compris les diurétiques et les médicaments qui provoquent une hypotension orthostatique (par ex. les antidépresseurs tricycliques). Une hypotension peut se produire à la première dose.

- Diurétiques d'épargne potassique

L'effet d'épargne potassique du bumétanide peut être renforcé par d'autres agents d'épargne potassique.

- Aminosides

Les effets ototoxiques des aminosides peuvent être renforcés par l'administration concomitante de diurétiques puissants tels que le bumétanide.

- Probénécide

Le probénécide inhibe la sécrétion tubulaire rénale de bumétanide, ce qui conduit à une natriurèse réduite.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bumétanide peut provoquer des effets pharmacologiques durant la grossesse et/ou sur le fœtus/nouveau-né. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Burinex ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec du bumétanide.

Il ne peut être utilisé qu'en cas d'échec cardiaque si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le bumétanide/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec Burinex.

Fertilité

Il n'y a pas d'essais cliniques avec le bumétanide concernant la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le bumétanide n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le patient doit être informé que des vertiges peuvent survenir au cours du traitement et il devrait en tenir compte lors de la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

L'estimation de la fréquence des effets indésirables est basée sur l'analyse groupée des données provenant d'études cliniques et des rapports spontanés.

Sur la base des données regroupées des essais cliniques lors desquels plus de 1.000 patients ont reçu du bumétanide, 12% des patients sont susceptibles d'éprouver un effet indésirable.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont des céphalées et des troubles de l'équilibre électrolytique (y compris hypokaliémie, hyponatrémie, hypochlorémie et hyperkaliémie), survenant chez environ 4% des patients, suivis par des étourdissements (y compris hypotension orthostatique et des vertiges) et de la fatigue dans environ 3% des patients.

Des troubles électrolytiques peuvent se produire, en particulier pendant un traitement à long terme.

L'insuffisance rénale a été rapportée lors d'études de sécurité après la mise sur le marché.

Les effets indésirables sont listés par Classe de systèmes d'organes MedDRA, et des effets indésirables individuels sont listés, en commençant par le plus fréquemment rapporté. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent	≥1/10
Fréquent	≥1/100 et <1/10
Peu fréquent	≥1/1.000 et <1/100
Rare	≥1/10.000 et <1/1.000
Très rare	<1/10.000

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Insuffisance de la moelle osseuse et pancytopenie Thrombocytopenie Leucopenie y compris neutropénie Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent: (≥1/100 et <1/10)	Troubles de l'équilibre électrolytique (y compris hypokaliémie, hyponatrémie, hypochlorémie et hyperkaliémie)
Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Déshydratation Troubles du métabolisme du glucose Hyperuricémie et goutte
Affections du système nerveux	
Fréquent: (≥1/100 et <1/10)	Étourdissements (y compris hypotension orthostatique et vertiges) Fatigue (incluant léthargie, somnolence, asthénie et malaise) Céphalées
Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Syncope
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Troubles de l'audition
Affections cardiaques	
Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Douleur et inconfort dans la poitrine
Affections vasculaires	
Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Dyspnée Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent: (≥1/100 et <1/10)	Douleur et inconfort dans l'abdomen Nausées
Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Vomissements Diarrhée Constipation Bouche sèche et soif
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	

Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Eruption cutanée* Dermatite et eczéma Urticaire Prurit Photosensibilité *Divers types d'éruption cutanée, comme erythemateuse, maculo-papulaire et pustulaire, ont été rapportés
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent: (≥1/100 et <1/10)	Spasmes musculaires Douleur et myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent: (≥1/100 et <1/10)	Troubles de la miction
Peu fréquent: (≥1/1.000 et <1/100)	Trouble rénal (y compris insuffisance rénale)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent (≥1/1.000 et <1/100)	Oedème périphérique

Population pédiatrique

Le profil de sécurité de Burinex n'a pas été établi chez les patients pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be et au Luxembourg via la 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 Surdosage

A fortes doses et lors de traitement à long terme, les diurétiques de l'anse peuvent provoquer des perturbations de l'équilibre électrolytique, déshydratation et polyurie.

Les symptômes de perturbation de l'équilibre électrolytique incluent bouche sèche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, confusion, troubles gastro-intestinaux, agitation, douleurs musculaires, crampes et des convulsions.

Le traitement consiste en la correction de la perturbation de l'équilibre hydro-électrolytique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: diurétiques de l'anse
Code ATC: C 03 CA 02

Le bumétanide, substance active de BURINEX, est un diurétique de l'anse et à ce titre il exerce son action :

1. Au niveau de la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henle où elle inhibe la réabsorption active des ions chlorure et par suite la réabsorption passive des ions sodium.

2. Hémodynamique intra-rénale:
Elle augmente le flux sanguin rénal et entraîne une redistribution des flux intrarénaux au profit des zones profondes du cortex.
Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les bêta-bloquants qui peuvent exercer l'effet inverse.

Son action diurétique se traduit par une élimination sodée et chlorée importante, une élimination potassique proportionnellement moins importante. Les diurétiques de l'anse augmentent l'élimination urinaire du magnésium.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'effet natriurétique obtenu, proportionnel à la dose, est rapide (il commence aux environs de la 30^e minute après prise orale, le pic de la natriurèse survient 1 à 2 heures après administration), l'action est intense et de courte durée (l'effet diurétique est pratiquement terminé dans les 6 heures).

Lors de l'administration par voie intraveineuse, l'effet natriurétique commence dès la 2^e à 3^e minute suivant l'injection, le pic de l'effet natriurétique est atteint entre la 30^e et la 40^e minute. L'effet cesse en 2 heures.

Après administration orale, le BURINEX est quasi complètement et rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues après environ 30 minutes. La liaison aux protéines plasmatiques est de 95 à 98 %. La demi-vie est d'environ 1 h 30. L'élimination se fait principalement par voie rénale.

Des études effectuées en utilisant du bumétanide marqué au ¹⁴C ont montré que 65 % de la dose absorbée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines et 18 % dans les fèces. Il existe une bonne corrélation entre l'excrétion urinaire et la réponse diurétique. En conséquence, en cas d'insuffisance rénale, des doses plus élevées doivent généralement être utilisées.

Dans l'insuffisance rénale chronique, l'élimination par métabolisation hépatique est proportionnellement augmentée.

La durée de l'action dans ce cas n'est pas prolongée de manière importante.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons, l'élimination apparaît plus lente que chez les patients pédiatriques plus âgés et les adultes, peut-être en raison de fonctions rénales et hépatobiliaires immatures. La demi-vie moyenne d'élimination du sérum diminue pendant le premier mois de vie de 6 heures chez les nouveau-nés à 2,4 heures chez les nourrissons de 1 mois.

La demi-vie moyenne d'élimination du sérum est de 2,5 et 1,5 heures chez les nourrissons de moins de 2 mois et chez ceux de 2 à 6 mois, respectivement. La demi-vie d'élimination apparente peut être prolongée à environ 6 heures (avec une portée allant jusqu'à 15 heures) après administration IV chez les nouveau-nés prématurés ou à terme présentant des troubles respiratoires. Les données pour les jeunes enfants, y compris les nouveau-nés et les nourrissons, sont insuffisantes pour permettre les recommandations de dosage, voir 4.2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le bumétanide n'a montré aucun effet mutagène, tératogène ou carcinogène lors d'études pré-cliniques, bien que des données provenant d'études précliniques in vitro et in vivo suggèrent un effet possible sur le développement pré- et postnatal des reins, des poumons et neurologique. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité aiguë et chronique, et de toxicologie en administration répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

BURINEX comprimés 1 mg:

amidon de maïs - lactose - silice colloïdale - polyvinylpyrrolidone vinyl acétate - polysorbate 80 - agar - talc - stéarate de magnésium

BURINEX comprimés 5 mg: amidon de maïs - lactose - silice colloïdale - polyvinylpyrrolidone vinyl acétate - polysorbate 80 - agar - talc - stéarate de magnésium

BURINEX ampoules 2 mg: xylitol - phosphate disodique - phosphate monosodique - eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Burinex comprimés 1mg et 5mg: 3 ans
Burinex ampoules 2mg: 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Burinex comprimés 1 mg: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Burinex comprimés 5 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Burinex 0,5 mg/ml solution pour injection : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les ampoules et les plaquettes dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Burinex comprimés 1mg: boîte de 30 et 50 comprimés et emballage unitaire de 50 comprimés et emballage hôpital de 100 comprimés
Burinex comprimés 5mg: boîte de 10, 20 et 30 comprimés et emballage unitaire de 50 comprimés
Burinex ampoules 2mg: un emballage de 2 ou 5 ampoules de 4 ml (= 2 mg de bumétanide par ampoule)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Karo Pharma AB.
Box 16184,
103 24 Stockholm,
Suède
E-mail : medinfo@karopharma.com

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Burinex 1 mg comprimés	BE090404
Burinex 5 mg comprimés	BE145171
Burinex 0,5 mg/ml solution pour injection	BE145187

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:	
Burinex 1 mg comprimés	01/07/1974
Burinex 5 mg comprimés	25/10/1988
Burinex 0,5 mg/ml solution pour injection	25/10/1988

Date de dernier renouvellement:

Burinex 1 mg comprimés	03/11/2003
Burinex 5 mg comprimés	03/11/2003
Burinex 0,5 mg/ml solution pour injection	03/11/2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du RCP: juin 2019

Date de l'approbation du RCP: 07/2019