

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

P^rBURINEX^{MD}

Comprimés de bumétanide

Comprimés, 1 et 5 mg, Orale

Norme du fabricant

Diurétique

Karo Pharma AB
Box 16184
SE-103 24 Stockholm
Sweden

Date d'approbation
initiale:
le 19 juillet 2022

Importateur / Distributeur
Thérapeutique Knight Inc.
3400 de Maisonneuve W., Suite 1055
Montréal, Québec
H3Z 3B8

Numéro de contrôle de la présentation 263610

^{MD}Marque de commerce déposée de Karo Pharma AB, utilisée sous licence par Thérapeutique Knight Inc.
Montréal, QC

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Inapplicable.

TABLE DE MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DE MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration	5
4.4 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques.....	10
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	11
8.5 Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants)	11
8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
9.1 Interactions médicament-médicament.....	11
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1 Mode d'action.....	13
10.2 Pharmacodynamique	13
10.3 Pharmacocinétique	13
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15

12	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	15
13	ESSAIS CLINIQUES	15
13.1	Études comparatives de biodisponibilité.....	15
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	16
14.1	Toxicité aiguë.....	16
14.2	Toxicité chronique.....	16
14.3	Mutagenèse	17
14.4	Études de reproduction	17
14.5	Autres études.....	18
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BURINEX (bumétanide) est indiqué pour :

- le traitement de l'œdème associé à l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique et la maladie rénale, y compris le syndrome néphrotique.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

BURINEX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à d'autres dérivés des sulfamides ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.

- Anurie
- Encéphalopathie hépatique, y compris le coma
- Déplétion électrolytique grave
- Intolérance au galactose, déficience en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

BURINEX est un diurétique puissant qui, lorsqu'il est administré en quantité excessive, peut provoquer une diurèse considérable causant une déplétion hydro-électrolytique. Il est donc nécessaire d'assurer une surveillance médicale étroite et le schéma posologique doit être individualisé selon les besoins de chaque patient (voir Posologie et Administration).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- On doit établir la posologie de manière individuelle tout en surveillant la réponse du patient
- On devrait utiliser une posologie minimale chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et la posologie devrait être augmentée avec précaution si c'est nécessaire. Une

posologie de maintien aussi basse que 0,5 mg par jour doit être considérée et la posologie quotidienne ne devrait pas dépasser 5 mg par jour (voir Mises en garde et précautions)

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie orale quotidienne habituelle de BURINEX est 0,5 à 2,0 mg pour la plupart des patients et peut leur être administrée en une dose unique.

Si la réponse diurétique à une dose initiale de 1 mg de BURINEX n'est pas satisfaisante, on peut administrer une deuxième et une troisième dose à intervalles de 4 à 5 heures. La dose quotidienne maximale recommandée est 10 mg.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour utilisation dans la population pédiatrique (voir 1,1 et 7,1,3).

4.3 Administration

On recommande un schéma posologique intermittent qui consiste à administrer BURINEX tous les deux jours ou pendant 3 à 4 jours, avec une période de repos de 1 à 2 jours. Cette méthode semble la plus efficace et la plus sûre lorsque l'on désire contrôler l'œdème de façon continue.

4.4 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose, il doit la prendre dès que possible. Si la prochaine dose est dans moins de quatre heures, ou près de l'heure du coucher, cette dose doit être omise et le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Une dose oubliée ne doit pas être compensée par la prise d'une double dose.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Les symptômes d'un déséquilibre électrolytique incluent la sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, confusion, dérangements gastro-intestinaux, douleurs musculaires, crampes et crises.

Perte hydro-électrolytique importante, déshydratation, réduction du volume sanguin et collapsus circulatoire avec possibilité de thrombose vasculaire et d'embolisation.

Traitement

Interrompre l'administration du médicament. Amorcer le remplacement hydro-électrolytique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
orale	comprimé 1 mg, 5 mg	Agar, silice colloïdale anhydre, lactose amidon de maïs, stéarate de magnésium cellulose micro-cristalline, Polysorbate 80, povidone, talc

Comprimés 1 mg : comprimé plat, rond, blanc, de 8 mm non enrobé, à bord biseauté, sécable, marqué sur une face du chiffre 133 et du lion assyrien sur l'autre face. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Comprimés 5 mg : comprimé plat, rond, blanc, de 10 mm non enrobé, à bord biseauté, sécable, marqué « 5 mg » sur une face. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

La posologie de BURINEX devrait être établie selon les besoins du patient. L'administration de doses excessives ou trop fréquentes peut amener une déplétion hydro-électrolytique considérable, une déshydratation, une réduction du volume sanguin et un collapsus circulatoire et possiblement l'apparition de thrombose vasculaire ou d'embolie, particulièrement chez les patients âgés.

Les patients sous traitement devraient être examinés régulièrement afin de déceler l'apparition possible de dyscrasies sanguines, d'atteinte hépatique ou de réactions idiosyncrasiques qui ont été rarement rapportées dans l'expérience commerciale étrangère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BURINEX a une influence négligeable ou nulle sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Il contient toutefois d'informer les patients que des étourdissements peuvent survenir pendant le traitement et en tenir compte lors de la conduite ou de l'utilisation de machines.

Oreilles/nez/gorge

Le risque d'ototoxicité existe avec BURINEX, particulièrement à des doses élevées de traitement, ou lors d'une utilisation répétée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. L'administration concomitante de diurétiques puissants tels que BURINEX peut augmenter l'effet ototoxique des aminoglycosides. (voir 9.2 Interactions médicament-

médicament).

Endocrinologie et métabolisme

L'administration de BURINEX peut causer une hypokaliémie. La prévention de l'hypokaliémie nécessite une attention particulière spécialement en présence des conditions suivantes: patients recevant de la digitale et des diurétiques en vue de traiter une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose hépatique accompagnée d'ascite, un hyperaldostéronisme en présence d'une fonction rénale normale, une néphropathie causant une déperdition de potassium, certains états diarrhéiques et d'autres états où l'hypokaliémie est considérée comme pouvant représenter des risques particuliers additionnels chez le patient. (c.-à-d. anamnèse d'arythmies ventriculaires).

Vu qu'une restriction sodique sévère contribue à l'apparition d'hyponatrémie et d'hypokaliémie, on ne recommande pas une telle restriction chez les patients sous traitement avec BURINEX.

L'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons a été associée à l'apparition d'hypomagnésémie. L'hypomagnésémie pourrait être exacerbée par l'administration concomitante de BURINEX. Il faut donc mesurer les taux de magnésium avant et de façon périodique, pendant l'utilisation concomitante de ces médicaments.

La perturbation de l'équilibre électrolytique peut survenir particulièrement lors du traitement à long terme.

Des études conduites chez des sujets normaux qui recevaient BURINEX n'ont révélé aucun effet adverse sur la tolérance au glucose, sur les concentrations d'insuline plasmatique, de glucagon et d'hormone de croissance, mais la possibilité d'un effet sur le métabolisme du glucose existe néanmoins. Une surveillance glycémique et urinaire périodique doit être effectuée chez les patients diabétiques et ceux que l'on soupçonne d'être atteints d'un diabète latent.

Gastrointestinal

Les comprimés BURINEX contiennent du lactose comme excipient et les patients qui présentent des troubles héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la déficience en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament (voir CONTRE-INDICATIONS).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Chez les patients souffrant de cirrhose hépatique accompagnée d'ascite, des changements soudains de l'équilibre électrolytique peuvent précipiter une encéphalopathie hépatique et un coma.

Par conséquent, une surveillance étroite est donc nécessaire durant la période de diurèse. Un supplément de chlorure de potassium et si nécessaire, un antagoniste de l'aldostérone peuvent être utiles pour prévenir l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique.

On recommande une prudence particulière si BURINEX est administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave

Système immunitaire

Les patients hypersensibles aux sulfamides peuvent démontrer un risque de réaction d'hypersensibilité à BURINEX (voir CONTRE-INDICATIONS)

Surveillance et épreuves de laboratoire

On devrait procéder fréquemment à une détermination quantitative des électrolytes sériques.

On doit procéder périodiquement à des évaluations de la concentration de potassium sérique et administrer des suppléments potassiques de même que des diurétiques d'épargne potassique si nécessaire, particulièrement lorsque l'on utilise des posologies élevées durant de longues périodes. Il est nécessaire de prêter une attention particulière à la concentration de potassium chez les patients digitalisés ou ceux qui reçoivent des stéroïdes qui favorisent une déplétion potassique. Des déterminations quantitatives périodiques des autres électrolytes sont particulièrement recommandées chez les patients ayant des régimes hyposodés.

Un déséquilibre des électrolytes et des liquides peut survenir et un traitement substitutif devrait être amorcé, lorsqu'indiqué, afin d'éviter tout risque de déplétion électrolytique, d'hypovolémie ou d'hypotension.

Rénal

BURINEX peut augmenter l'excrétion urinaire du calcium et provoquer une hypocalcémie.

Il peut se produire une élévation réversible de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine, particulièrement en association avec une déshydratation et chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des augmentations importantes de l'azote uréique du sang et de la créatinine ou l'apparition d'une oligurie en cours de traitement chez les patients souffrant d'une maladie rénale évolutive est une indication qu'il faut interrompre le traitement.

BURINEX peut entraîner une augmentation de l'acide uréique du sang.

BURINEX devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant une obstruction potentielle des voies urinaires.

Tests antidopage

BURINEX est interdit pour la pratique sportive, et entraînera l'exclusion des athlètes. Ce médicament peut être détecté dans les urines lors des tests de dopage de routine.

Santé sexuelle

Fertilité

On ne dispose d'aucune étude clinique sur la fertilité avec BURINEX.

Troubles vasculaires

En cas d'hypotension, la posologie de BURINEX doit être réduite ou interrompue.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

BURINEX peut avoir des effets pharmacologiques nocifs durant la grossesse chez le fœtus ou le nouveau-né. BURINEX n'est pas recommandé pour les femmes enceintes, à moins que la condition clinique de la femme requière le traitement avec BURINEX. Le produit peut être administré seulement en cas d'insuffisance cardiaque, si les bénéfices possibles justifient les risques potentiels pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On retrouve BURINEX dans le lait maternel. On ne devrait donc pas administrer BURINEX aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les réactions adverses observées le plus fréquemment sont les céphalées et un déséquilibre électrolytique (y compris l'hypokaliémie, l'hyponatrémie, l'hypochloriémie et l'hyperkaliémie) survenant chez environ 4 % des patients, suivis des étourdissements (y compris l'hypotension orthostatique et les vertiges) ainsi que la fatigue, survenant chez environ 3 % des patients et les crampes musculaires (>1 %).

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables des médicaments survenant chez ≥ 1 % des patients

	BURINEX n = 369
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, malaises abdominaux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Oedème périphérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déséquilibre électrolytique (y compris l'hypokaliémie, l'hyponatrémie, l'hypochloriémie et l'hyperkaliémie)
Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif	Crampes musculaires
Troubles du système nerveux	Étourdissements
Troubles rénaux et urinaires	Troubles de la miction
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Baisse de l'acuité auditive, inconfort dans l'oreille

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale, vomissements, diarrhée, constipation, sécheresse de la bouche, dérangement d'estomac

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleur thoracique, malaise/faiblesse, soif, fatigue, transpiration

Recherches cliniques : Altérations de l'électrocardiogramme

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte, déshydratation

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : Arthralgie, douleur musculo-squelettique, spasmes musculaires

Troubles du système nerveux : Céphalées, encéphalopathie (chez les patients souffrant de maladies hépatiques préalables), vertiges, astérixis

Troubles rénaux : Insuffisance rénale

Troubles des organes de reproduction et du sein : Sensibilité des mamelons, éjaculation prématurée et difficulté à conserver une érection.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, hyperventilation

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Prurit, urticaire, éruption cutanée, transpiration

Troubles vasculaires : Hypotension

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

On a rapporté certains résultats anormaux d'épreuves de laboratoire tels que: hyperuricémie (18,4 %), hypochlorémie (14,9 %), hypokaliémie (14,7 %), azotémie (10,6 %), hyponatrémie (9,2 %), augmentation de la créatinine sérique (7,4 %), hyperglycémie (6,6 %), et variations des concentrations de phosphore (4,5 %), du CO₂ (4,3 %), du bicarbonate (3,1 %) et du calcium (2,4 %). Bien qu'elles soient des manifestations de l'activité pharmacologique de BURINEX, ces conditions peuvent devenir plus importantes selon l'intensité du traitement.

La diurèse provoquée par BURINEX peut également, mais de façon plus rare s'accompagner de changements de LDH (lactico-déshydrogénase) (1,0 %), bilirubine sérique totale (0,8 %), protéines sériques (0,7 %), SGOT (transaminase glutamique oxalo-acétique) (0,6 %), SGPT (transaminase glutamique pyruvique sérique) (0,5 %), phosphatase alcaline (0,4 %), cholestérol (0,4 %) et clairance de la créatinine (0,3 %). On a également rapporté des cas de thrombocytopenie (0,2 %), déviations des taux d'hémoglobine (0,8 %), du temps de prothrombine (0,8 %), de l'hématocrite (0,6 %), du nombre de globules blancs (0,3 %), de la numération plaquettaire (0,2 %), et des comptes différentiels (0,1 %). On a également observé des augmentations de la concentration du glucose urinaire (0,7 %) et des protéines urinaires (0,3 %).

8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Le profil d'innocuité de BURINEX n'a pas été établi chez les enfants.

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Troubles du système sanguin et lymphatique : Insuffisance médullaire et pancytopénie, thrombocytopénie, leucopénie incluant neutropénie, anémie

Troubles cardiaques : Gêne thoracique

Troubles gastro-intestinaux : Malaises abdominaux

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Troubles du métabolisme du glucose et hyperuricémie

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : Myalgie

Troubles du système nerveux : Fatigue (incluant léthargie, somnolence, asthénie), syncope

Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Éruption cutanée (différents types d'éruptions cutanées telles érythémateuses, maculopapulaires et pustulaires ont été rapportées) dermatite et eczéma, photosensibilité.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 1 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/Nom usuel	Source de preuves*	Effet	Commentaire clinique
Glucosides digitaliques	É	L'hypokaliémie augmente la sensibilité aux glucosides digitaliques pouvant entraîner une intoxication digitalique (nausées, vomissements et arythmies).	Il faut surveiller le niveau de potassium et les signes d'intoxication digitalique. Il faut prendre en considération la recharge potassique ainsi qu'une dose plus faible de glucoside digitalique.

Inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants	É	L'hypokaliémie augmente la sensibilité des inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants.	Utiliser avec prudence.
Lithium	É	BURINEX réduit la clairance du lithium; les concentrations sériques du lithium sont donc élevées.	On ne devrait généralement pas administrer le lithium avec des diurétiques tels que BURINEX. Le traitement concomitant exige une surveillance étroite des concentrations sériques de lithium. Des doses plus faibles de lithium peuvent être nécessaires.
Antiarythmiques	É	L'administration concomitante de BURINEX et d'antiarythmiques de classe III peut entraîner un risque accru de déséquilibre électrolytique et de cardiotoxicité subséquente (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, arrêt cardiaque).	Il faut surveiller les niveaux d'électrolytes du patient, de même que les symptômes d'arythmie.
Probénécide	T	Probénécide inhibe la sécrétion tubulaire rénale de la bumétanide ce qui réduit la natriurèse.	Utiliser avec prudence.
AINS	É	BURINEX peut accroître la néphrotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) Les AINS inhibent l'effet de BURINEX.	Il faut surveiller les effets de l'emploi en concomitance (par ex. tension artérielle, signes d'insuffisance rénale).
Les médicaments antihypertensifs et les médicaments provoquant une hypotension orthostatique	É	BURINEX peut potentialiser l'effet des médicaments antihypertensifs, y compris les diurétiques et les médicaments provoquant une hypotension orthostatique (antidépresseurs tricycliques).	Hypotension et « effet de première dose » peuvent survenir.

Agents de déplétion potassique	É	L'effet de déplétion potassique de BURINEX peut être augmenté par d'autres agents de déplétion potassique.	Leur administration concomitante devrait généralement être évitée, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est détériorée.
Aminoglycosides	É	BURINEX peut accroître la néphrotoxicité des aminoglycosides. L'administration concomitante de diurétiques puissants tels que BURINEX peut augmenter l'effet ototoxique des aminoglycosides.	Utiliser avec prudence.

Étude de cas (É); essai clinique (EC); théorique (T)

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

BURINEX est un diurétique de l'Anse. L'effet diurétique de BURINEX est dû principalement à l'inhibition de la réabsorption du sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle. Ce fait est démontré par une réduction importante de la clairance de l'eau libre durant l'hydratation et de la réabsorption tubulaire de l'eau libre de soluté durant une hydropénie.

10.2 Pharmacodynamique

BURINEX pourrait exercer une activité additionnelle dans le tubule proximal, car on a observé une phosphaturie durant une diurèse provoquée à l'aide de BURINEX et que la clairance rénale de BURINEX est réduite par probénécide. L'activité dans le tubule proximal ne semble pas reliée à l'inhibition de l'anhydrase carbonique. BURINEX augmente l'excrétion du potassium selon la dose utilisée.

Les études pharmacologiques et cliniques ont démontré que 1 mg de BURINEX produit une réponse diurétique semblable à celle provoquée par une dose approximative de 40 mg de furosémide.

10.3 Pharmacocinétique

Animaux

Chez le chien, la bumétanide produit une augmentation importante du volume d'urine sans changement notable de l'osmolalité de l'urine. Elle favorise l'excrétion de sodium, de chlorure et de potassium à des posologies orales aussi basses que 0,005 mg/kg. Durant les périodes de contrôle, la réabsorption de sodium est réduite de 98 % jusqu'à 79 % durant une infusion I.V. La diurèse maximale se produit 1 à 2 heures après l'administration orale ou intraveineuse et dure de 3 à 6 heures.

La bumétanide réduit de façon significative la clairance de l'acide para-aminohippurique (PAH)

chez les chiens. La clairance de la créatinine n'est pas changée de façon significative.

Humains

À la suite de l'administration orale de 1 mg de BURINEX, la diurèse débute en deçà de 30 minutes et l'effet de pointe se manifeste entre 1 à 2 heures. La diurèse est presque complète après 3 à 4 heures.

Absorption : À la suite d'une administration orale chez des sujets normaux, BURINEX est rapidement et presque complètement absorbé (>80 %) dans le tractus gastro-intestinal. Le temps requis pour atteindre une concentration sanguine de pointe est 0,5 à 2 heures. BURINEX se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion approximative de 95 %.

Élimination : BURINEX est éliminé rapidement, la demi-vie plasmatique est de 1,5 heure. La plus grande partie (environ 80 %) d'une dose orale de BURINEX se retrouve dans l'urine (environ 60 % de cette quantité se retrouve sous forme de bumétanide inchangée, le reste apparaît sous forme de métabolites).

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Comprimé 1 mg : Conserver le produit à une température inférieure à 30 °C

Comprimé 5 mg : Conserver le produit entre 15 et 25 °C

Pour protéger de la lumière, conservez dans la coque externe.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

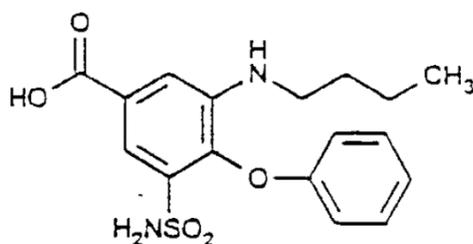
Substance médicamenteuse

Nom propre : Bumétanide

Nom chimique : Acide 3-butylamino-4-phénoxy-5-sulfamoyl-benzoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire C₁₇H₂₀N₂O₅S, 364.41

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche, au goût légèrement amer, sensible à la lumière. Légèrement soluble dans l'eau, l'éther et le chloroforme, modérément soluble dans l'éthanol 96 % et l'acétone. Son point de fusion est de 233 à 234 °C et les valeurs approximatives du pka 0,3-4-10.

14 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Études comparatives de biodisponibilité

BURINEX (2 comprimés de 0,5 mg p/r à 1 comprimé de 1,0 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)			
	BURINEX 2 comprimés de 0,5 mg	BURINEX 1 comprimé de 1,0 mg	% rapport des moyennes géométriques
ASC _T (G.M.) (µg.hr/L) (A.M.(CV))	76,17 79,31 31,0	74,21 76,75 26,6	102,6
ASC _T (G.M.) (µg.hr/L) (A.M.(CV))	86,31 89,33 28,7	85,10 87,25 22,9	101,4
C _{max} (µg/L) (A.M.(CV))	41,28 43,14 30,7	39,62 41,38 28,8	104,2

BURINEX (2 comprimés de 0,5 mg p/r à 1 comprimé de 1,0 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
T _{max} (h)	(A.M.(CV))	1,00 46,2	1,14 41,4	-
T _{1/2} (h)	(A.M.(CV))	1,02 20,0	1,00 20,1	-

Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques (CV %) seulement.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

14.1 Toxicité aiguë

Chez les lapins, on observa des phénomènes d'ataxie, de larmolement et de tremblements. Ces symptômes ne furent pas observés chez les souris ou les rats.

Espèces	Voie	DL (mg/kg) moyenne ± DS
Souris	P.O.	930 ± 49
	I.P.	280 ± 13
	S.C.	570 ± 33
	I.V.	> 150 **
Rats adultes	P.O.	> 2000
	I.P.	310 ± 15
	I.V.	> 150 **
Rats nouveau-nés	P.O.	480 ± 47
Lapins	P.O.	800 ± 125
	I.V.	70*

* Période d'observation de 14 jours.

** Période d'observation de 2 jours.

14.2 Toxicité chronique

Chez les rats : On a administré la bumétanide oralement à des doses de 10, 30 et 60 mg/kg/jour à trois groupes de 60 rats mâles et 60 rats femelles durant 78 semaines. On observa des périodes convulsives (non reliées à la dose) chez certains animaux traités (30 %) et chez un rat du groupe contrôle; la plupart des convulsions se produisirent immédiatement après la prise du produit.

Une augmentation dépendante de la dose de la fréquence des calcifications dystrophiques rénales fut notée. Le poids ovarien fut réduit chez les groupes recevant des doses moyennes et élevées et la fréquence de dystrophie testiculaire augmenta chez les mâles des groupes recevant des doses élevées. La fréquence des tumeurs mammaires fut légèrement augmentée chez les femelles des groupes recevant des doses moyennes et élevées.

On répéta l'étude de 78 semaines chez les rats en utilisant les mêmes posologies chez des groupes de 80 rats mâles et 80 rats femelles dans le but de clarifier le potentiel tumorigène de la bumétanide. L'administration orale de bumétanide n'augmenta pas la prévalence de tumeurs mammaires et n'eut aucun effet sur le profil de l'apparition spontanée de tumeurs chez le rat.

Chez les chiens : On a administré la bumétanide oralement durant un an à trois groupes de 3 chiens mâles et 3 chiens femelles à des niveaux de doses de 0,12, 0,4 et 1,2 mg/kg/jour. Il se produisit une atrophie et une dilatation tubulaires associées à une infiltration de cellules inflammatoires à des degrés variables de même qu'une fibrose, un épaississement capsulaire, une atrophie glomérulaire et des kystes capsulaires remplis de liquide, dans les reins des chiens appartenant aux groupes à qui on avait administré des doses moyennes et élevées.

Chez les babouins : On a administré oralement la bumétanide à quatre groupes de 3 babouins mâles et 3 babouins femelles durant 26 semaines à des niveaux de doses de 0,1, 1,0, 5,0 et 10 mg/kg/jour. Après quatre semaines d'administration, les posologies de 5,0 et de 10 mg/kg/jour furent réduites à 2,5 et 5,0 mg/kg/jour respectivement, car les animaux semblaient déshydratés. On sacrifia une femelle recevant des doses élevées à cause d'une détérioration importante de son état général.

L'examen histologique démontra une calcification tissulaire associée à la présence de macrophages et de cellules inflammatoires contenant des cylindres éosinophiles granuleux à l'intérieur des tubules rénaux des deux groupes recevant des doses élevées.

14.3 Mutagenèse

La bumétanide était dépourvue d'activité mutagène dans des souches variées de *Salmonelle typhimurium* lors d'épreuves en présence d'un système métabolique activé in vitro.

14.4 Études de reproduction

Chez les souris : On administra oralement des doses de 0,05, 0,25 et 0,50 mg/kg/jour à trois groupes de 15 souris Hauschka/Nirand enceintes, du 6^e au 16^e jour de gestation. On observa une légère augmentation de mortalité fœtale et de résorption à posologie élevée. On n'a décelé aucune malformation.

On administra des doses de 10, 30 et 100 mg/kg/jour à des groupes de 22 à 25 souris Charles River CD-1 du 6^e au 15^e jour de gestation. On n'observa aucun signe de toxicité.

La bumétanide n'est ni tératogène ni embryotoxique chez les souris lorsqu'elle a été administrée à des posologies équivalentes à 3 400 fois la dose thérapeutique maximale chez les humains.

Chez les rats : On administra oralement des doses de 10, 30 et 100 mg/kg/jour à trois groupes respectifs de 40 rats femelles à partir du 15^e jour avant l'accouplement. Les mêmes doses furent administrées à trois groupes respectifs de 20 rats mâles à partir du 84^e jour avant l'accouplement. On a observé des augmentations de la mortalité fœtale dépendantes de la dose. On ne décéla aucune malformation.

On administra des doses semblables à 30, 26 et 27 rats femelles enceintes à partir du 6^e jour jusqu'au 15^e jour de gestation. On n'observa aucun effet sur la mortalité fœtale. On observa un retard modéré de la croissance et une augmentation de la fréquence de retard de l'ossification

des sternèbres chez les rejetons lorsque les doses étaient de 100 mg/kg/jour. Ces effets s'accompagnaient d'une perte de poids de la mère durant l'administration du médicament. On n'observa aucun de ces effets en utilisant des posologies de 30 mg/kg/jour. On ne décela aucune malformation.

Chez les hamsters : La bumétanide n'était pas tératogène chez le hamster à la posologie orale de 0,5 mg/kg/jour.

Chez les lapins : On administra oralement des doses de 0,03, 0,10 et 0,30 mg/kg/jour à des groupes de 7 à 12 lapins à partir du 6^e jusqu'au 18^e jour de gestation. Les femelles recevant des doses élevées démontrèrent une réduction de l'activité. On observa une diminution reliée à la dose du volume de la portée, de même qu'une augmentation de la fréquence de résorption lorsque les posologies orales utilisées étaient de 0,1 et de 0,3 mg/kg/jour. On observa une légère augmentation de la fréquence d'un retard d'ossification des sternèbres à la posologie de 0,3 mg/kg/jour; cependant aucun effet ne fut observé à la posologie de 0,03 mg/kg/jour.

La sensibilité du lapin à la bumétanide est égale aux effets pharmacologiques et toxicologiques marqués du médicament chez cette espèce animale.

14.5 Autres études

Dans des études menées sur 49 chats, 55 chiens et des cobayes, on a observé que la bumétanide causait des dépressions des potentiels d'action auditifs afférents (N1) et des microphonies cochléaires reliées à la dose à la suite d'une administration intraveineuse.

Chez ces animaux de laboratoire, BURINEX s'est avéré 5 à 6 fois plus puissant que le furosémide et vu que la puissance diurétique de BURINEX est environ 40 à 60 fois supérieure, on peut s'attendre à ce que les concentrations sanguines nécessaires pour produire l'ototoxicité chez l'humain soient rarement atteintes.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrBURINEX^{MD}
Comprimés de bumétanide**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Burinex^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Burinex^{MD}**.

Mises en garde et précautions importantes

BURINEX est un puissant diurétique. Les diurétiques sont aussi des « pilules qui éliminent l'eau ». L'emploi abusif de Burinex^{MD} peut entraîner une perte d'eau et d'électrolytes trop élevée. La supervision d'un médecin est requise avec ce médicament. Votre médecin adaptera la dose et la posologie pour traiter votre condition particulière.

Pourquoi Burinex^{MD} est-il utilisé?

Burinex^{MD} sert à traiter l'enflure du corps causée par un excès de fluides (œdème) pouvant être dû à l'une des causes suivantes :

- une insuffisance cardiaque congestive, ou
- une maladie du foie (cirrhose), ou
- une maladie du rein, y compris le syndrome néphrotique

Comment Burinex^{MD} agit-il?

L'œdème est associé à la rétention d'eau. Il peut entraîner le gonflement des pieds ou des chevilles, ou des difficultés respiratoires. Burinex^{MD} agit en éliminant l'excès d'eau pour permettre aux reins de produire plus d'urine.

Quels sont les ingrédients de Burinex^{MD}?

Ingrédients médicinaux : bumétanide

Ingrédients non médicinaux : agar, silice colloïdale anhydre, lactose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone, talc.

Burinex^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent : Comprimé de 1 mg et de 5 mg.

Ne prenez pas Burinex^{MD} si vous :

- êtes allergique à la bumétanide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament ou à des produits contenant des sulfamides
- ne pouvez pas excréter de l'urine, ou si l'urine est excrétée en très faible quantité
- êtes déshydraté ou êtes informé que vos taux sanguins de potassium, de sodium ou de chlorure sont très bas.
- avez une maladie sévère du foie ou une diminution de la fonction cérébrale, y compris un coma à la suite d'une insuffisance hépatique

- avez des difficultés à digérer ou à absorber le galactose, le lactose ou le glucose-galactose

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Burinex^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- Avez une maladie du foie
- Avez une maladie du rein
- Avez une basse pression artérielle
- Avez une teneur anormale de potassium dans le sang
- Avez la goutte
- Prenez un médicament (inhibiteur de la pompe à protons) pour traiter le reflux acide ou des ulcères gastroduodénaux
- Faites du diabète. Burinex^{MD} peut altérer vos niveaux de glucose (taux de sucre dans le sang)
- Êtes allergique au lactose (sucre que l'on trouve dans le lait), y compris les protéines du lait. Le lactose est un ingrédient de Burinex^{MD}
- Êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- Allaitiez

Autres mises en garde à connaître :

Toxicité pour l'oreille : Burinex^{MD}, en particulier à doses élevées, peut avoir un effet toxique pour les oreilles, ce qui peut causer des dommages à l'oreille interne impliquée dans l'ouïe et l'équilibre.

Lésion au foie : Burinex^{MD} peut entraîner des changements anormaux dans les cellules sanguines ou causer une atteinte au foie.

Effet sur les concentrations de calcium dans le sang : Burinex^{MD} peut augmenter la quantité de calcium circulant dans l'urine, et entraîner une baisse de la concentration de calcium dans le sang.

Tests antidopage : Burinex^{MD} est interdit pour la pratique sportive, et entraînera l'exclusion des athlètes. Ce médicament peut être détecté dans les urines lors des tests de dopage de routine.

Tests de laboratoire : Votre médecin devrait faire des analyses sanguines régulières afin de vérifier vos :

- taux de potassium
- taux d'électrolytes

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou des produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Burinex^{MD} :

- Les médicaments pour traiter les affections cardiaques (par exemple la digoxine) et les médicaments pour traiter les battements cardiaques irréguliers (comme les antiarythmiques).
- Les relaxants musculaires administrés par injection avant une anesthésie générale

- Le lithium, un médicament utilisé pour traiter les troubles de l'humeur. Ne prenez pas le lithium pendant que vous prenez Burinex^{MD}
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour traiter la douleur et l'enflure. Vous devriez éviter de prendre ce médicament pendant que vous prenez Burinex^{MD}. Prendre Burinex^{MD} avec des AINS peut être nocif pour les reins.
- Le probénécide, un médicament pour traiter la goutte. Vous devriez éviter de prendre ce médicament pendant que vous prenez Burinex^{MD}.
- Les médicaments antihypertenseurs pour traiter l'hypertension artérielle
- Les antidépresseurs qui peuvent entraîner une basse tension artérielle
- Les médicaments qui affectent la quantité de potassium dans votre sang
- Les antibiotiques aminosides (par exemple la néomycine) pouvant entraîner une détérioration de l'ouïe. Vous devriez éviter de prendre ce médicament pendant que vous prenez Burinex^{MD}. Prendre Burinex^{MD} avec des antibiotiques aminosides peut être nocif pour les reins.

Comment prendre Burinex^{MD} :

Il est recommandé de prendre Burinex^{MD} soit :

- à chaque jour ou
- tous les deux jours **ou**
- durant 3 à 4 jours de suite, suivis d'une période de repos de 1 à 2 jour(s) avant la prochaine dose.

Posologie usuelle pour adultes :

La posologie usuelle de Burinex^{MD} peut varier de 0,5 à 2 mg par jour. Votre médecin décidera de la posologie qui vous convient. Prenez votre médicament exactement de la façon prescrite. Votre médecin vous supervisera pendant que vous prenez Burinex^{MD}. Ne dépassez pas 10 mg/ jour.

Burinex^{MD} ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 18 ans.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Utiliser avec prudence. Le médecin devra peut-être ajuster la dose. Suivez les instructions de votre médecin.

Surdosage :

Un surdosage de Burinex^{MD} peut mener à :

- une perte excessive d'eau
- un taux réduit d'électrolytes. Vous pourriez ressentir de la faiblesse, des étourdissements, de la confusion, de la fatigue, des crampes ou des vomissements en cas de diminution des électrolytes.
- de la déshydratation
- un faible volume sanguin
- une insuffisance circulatoire

Vous devriez **cesser** l'utilisation de Burinex^{MD} et rétablir la perte d'eau et d'électrolytes.

Si vous croyez avoir pris trop de Burinex^{MD}, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-en une dès que possible. Si la prochaine dose est due dans moins de 4 heures, attendre et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose du médicament afin de compenser pour la dose

oubliée.

Quels effets secondaires pourraient être associés à Burinex^{MD}?

En prenant Burinex^{MD}, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent :

- des crampes musculaires
- des étourdissements
- une basse pression sanguine
- des maux de tête
- des nausées
- une anomalie de la fonction cérébrale chez les patients ayant une maladie du foie

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Production accrue d'urine : perte d'eau et d'électrolytes	X		
Basse pression sanguine : étourdissements au moment de se lever et sensations de vertige		X	
Problèmes musculaires : douleurs musculaires, sensibilité, faiblesse, crampes		X	
Diminution des niveaux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise			X
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers			X
PEU FREQUENTS			
Troubles de l'ouïe : surdité, parfois irréversible		X	
Déshydratation: sécheresse de la bouche, soif accrue, sensation de fatigue ou de sommeil, diminution de la quantité d'urine, maux de tête, étourdissements			X

Élévation de la glycémie (taux de sucre dans le sang) : besoin fréquent d'uriner, de boire et de manger		X	
Réaction allergique: éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			X
Maladie rénale : plus ou moins d'urine qu'à l'habitude, urine rouge ou besoin d'uriner la nuit, difficulté ou incapacité à uriner			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Comprimé 1 mg : conservez à une température inférieure à 30 °C

Comprimé 5 mg : conservez entre 15 et 25 °C.

Pour protéger de la lumière, conservez dans la coque externe. N'utilisez pas après la date de péremption (EXP).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Burinex^{MD} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); ou en contactant le commanditaire, Karo Pharma AB au medinfo@karopharma.com, ou en appelant au 1-800-780-6649.

Le présent dépliant a été rédigé par Karo Pharma AB.

Dernière révision le 19 juillet, 2022