

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trandate Injectie, oplossing voor injectie 5 mg/ml

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Trandate Injectie, oplossing voor injectie, bevat 5 mg/ml labetalolhydrochloride overeenkomend met 4,5 mg/ml labetalol in een 20 ml ampul.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie voor i.v. gebruik.

De oplossing voor injectie is een heldere vloeistof pH4.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Ernstige hypertensie, inclusief ernstige zwangerschapshypertensie, wanneer snel onder controle brengen van de bloeddruk essentieel is.
- Kan gebruikt worden om gecontroleerde hypotensie te bereiken tijdens anesthesie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Labetalol-injecties zijn bedoeld voor IV-gebruik bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten.

#### Populaties

- Volwassenen:

Indicatie	Dosis	
<b>Ernstige hypertensie</b>	<p><i>Bolusinjectie:</i></p> <p>Als de bloeddruk snel moet worden verlaagd, dient een dosis van 50 mg intraveneus te worden toegediend (over een periode van ten minste 1 minuut) en, indien nodig, met intervallen van 5 minuten te worden herhaald tot er voldoende respons wordt bereikt. De totale dosis mag niet hoger zijn dan 200 mg.</p> <p>Maximaal effect treedt normaal gesproken op binnen 5 minuten en de werkingsduur is normaal gesproken ongeveer 6 uur, maar kan tot 18 uur zijn.</p>	
	<p><i>Intraveneuze infusie:</i></p> <p>Er dient een labetal-oloplossing van 1 mg/ml te worden gebruikt, d.w.z. dat de inhoud van twee 20 ml ampullen of acht 5 ml ampullen (200 mg) moet worden verdund tot 200 ml met natriumchloride en dextrose voor injectie BP, of 5% dextrose voor intraveneuze infusie BP.</p> <p>De infusiesnelheid dient normaal ongeveer 160 mg/uur te zijn, maar kan afhankelijk van de respons naar oordeel van de arts worden aangepast. De effectieve dosis is gewoonlijk 50 tot 200 mg, maar infusie dient te worden voortgezet tot voldoende respons is bereikt. Een hogere dosis kan nodig zijn, met name bij patiënten met feochromocytoom.</p> <p>In geval van ernstige zwangerschapshypertensie dient een lagere, toenemende snelheid te worden gebruikt. Bij aanvang dient de infusiesnelheid 20 mg/uur te zijn, daarna dient deze om de 30 minuten te worden verdubbeld tot voldoende respons optreedt, of een snelheid van 160 mg/uur wordt bereikt.</p>	
<b>Verkrijgen van gecontroleerde hypotensie tijdens anesthesie</b>	<p>Om hypotensie tijdens anesthesie onder controle te krijgen, is de aanbevolen startdosis een intraveneus toegediende injectie labetalol van 10 tot 20 mg, afhankelijk van de leeftijd en conditie van de patiënt.</p> <p>Als er na 5 minuten geen voldoende hypotensie is bereikt, dient de dosis incrementeel met 5 tot 10 mg te worden verhoogd tot de gewenste bloeddruk is bereikt.</p> <p>De gemiddelde duur van hypotensie na 20 tot 25 mg labetalol is 50 minuten.</p>	

<b>Hypertensie door andere oorzaken</b>	Dien de infusie toe bij een snelheid van 120-160 mg/uur tot voldoende respons wordt bereikt. Stop dan de infusie. De effectieve dosis is gewoonlijk 50 tot 200 mg, maar een hogere dosis kan nodig zijn, met name bij patiënten met feochromocytoom.	
---	--	--

- Pediatriche patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van labetalol bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### **Wijze van toediening**

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel: Patiënten moeten het geneesmiddel altijd toegediend krijgen terwijl ze op hun rug of linkerzij liggen. Het opbrengen van de patiënt tot rechthoudende positie binnen 3 uur na IV-toediening van labetalol moet vermeden worden, aangezien zich zeer ernstige posturale hypotensie kan voordoen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Niet-selectieve bètablokkers dienen niet te worden gebruikt bij patiënten met astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Labetalol-injecties en -tabletten zijn gecontra-indiceerd bij tweede- of derdegraads hartblok (tenzij een pacemaker in-situ is), cardiogene shock en andere aandoeningen die zijn geassocieerd met ernstige en langdurige hypotensie of ernstige bradycardie
- Niet-gecompenseerd hartfalen
- Instabiele/niet onder controle zijnde hartinsufficiëntie
- Sick-sinus syndroom (inclusief sinus atriumblok), tenzij een pacemaker in-situ is
- Prinzmetal angina
- Sinusknoopdisfunctie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Leverziekte**

Men moet opletten bij leverziekte. Er werden heel zeldzame meldingen gemaakt van ernstig hepatocellulair letsel bij labetalolbehandeling. Het leverletsel is gewoonlijk omkeerbaar en deed zich voor na zowel korte als lange behandeling. Hepatische necrose, in sommige gevallen met fataal gevolg, werd echter gemeld. Passende laboratoriumtests moeten worden uitgevoerd bij het eerste teken of symptoom van leverdisfunctie. Als er laboratoriumbewijs is van leverletsel of als de patiënt geelzucht heeft, moet de labetalol-behandeling worden stopgezet en mag deze niet opnieuw worden gestart.

Men moet extra voorzichtig zijn wanneer labetalol gebruikt wordt bij patiënten met een leverfunctiestoornis, omdat deze patiënten labetalol trager metaboliseren dan patiënten zonder leverfunctiestoornis.

#### **Nierfunctiestoornis**

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer labetalol wordt gebruikt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (GFR = 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## **Perifere vaatziekte**

Labetalol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met perifere vaatziekte, aangezien hun symptomen mogelijk kunnen verergeren. Voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten met perifere arteriële ziekte (syndroom van Raynaud, claudicatio intermittens), aangezien labetalol mogelijk de symptomen daarvan kan verergeren. Alfablokkade kan het nadelige effect van bètablokkers tegengaan.

## **Symptomatische bradycardie**

Als de patiënt tekenen van bradycardie ontwikkelt, moet de dosering van labetalol verminderd worden.

## **Eerstegraads atrioventriculair blok**

Gezien het negatieve effect van bèta-adrenoceptorremmende geneesmiddelen op de atrioventriculaire geleidingstijd, moet labetalol met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met eerstegraads atrioventriculair blok.

## **Diabetes mellitus**

Men moet voorzichtig zijn bij onbehandelde of moeilijk onder controle te krijgen diabetes mellitus. Zoals bij andere bèta-adrenoceptorremmende geneesmiddelen, kan labetalol de symptomen van hypoglykemie (tachycardie en tremor) maskeren bij diabetische patiënten. Het hypoglykemisch effect van insuline en orale hypoglykemische middelen kan verhoogd worden door bètablokkers.

## **Thyreotoxicose**

Bètablokkers kunnen de symptomen van thyreotoxicose maskeren, maar veranderen de schildklierfunctie niet.

## **Overgevoeligheid voor bètablokkers**

Risico op anafylactische reactie: terwijl zij bètablokkers gebruiken, kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reactie op een verscheidenheid aan allergenen meer reactief zijn voor herhaald gebruik, hetzij accidenteel, diagnostisch of therapeutisch. Dergelijke patiënten reageren mogelijk niet op de gebruikelijke dosis epinefrine die gebruikt wordt om allergische reacties te behandelen.

## **Adrenaline**

Als patiënten die labetalol krijgen behandeling met adrenaline nodig hebben, moet een verminderde dosering van adrenaline gebruikt worden aangezien gelijktijdige toediening van labetalol met adrenaline kan leiden tot bradycardie en hypertensie (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Bij ernstige invloed van adrenaline zoals bij feochromocytoom, kan labetalol een paradoxale bloeddrukverhoging veroorzaken.

## **Huiduitslag en/of droge ogen**

Er werden meldingen gemaakt van huiduitslag en/of droge ogen in verband met het gebruik van bèta-adrenoceptorremmende geneesmiddelen. De gemelde incidentie is gering en in de meeste gevallen verdwenen de symptomen wanneer de behandeling werd gestaakt. Geleidelijke stopzetting van het geneesmiddel moet worden overwogen indien een dergelijke reactie niet op een andere manier kan worden verklaard.

## **Intraoperatief floppy iris syndroom**

Het optreden van intraoperatief floppy iris syndroom (IFIS, een variatie van het syndroom van Horner) werd waargenomen tijdens staaroperaties bij sommige patiënten die behandeld werden met tamsulosine of die daar eerder mee behandeld waren. Men heeft ook geïsoleerde meldingen gekregen bij gebruik met andere alfa-1-blokkers en de mogelijkheid van een klasse-effect kan niet worden uitgesloten. Aangezien IFIS kan leiden tot verhoogde procedurale complicaties tijdens de staaroperatie, moet huidig of eerder gebruik van alfa-1-blokkers voorafgaand aan de operatie worden doorgegeven aan de oogchirurg.

## **Hartfalen of slechte linksventriculaire functie**

Men moet extra voorzichtig zijn bij patiënten die lijden aan hartfalen of slechte linksventriculaire systolische werking. Labetalol is gecontra-indiceerd bij hartfalen dat niet onder controle is, maar kan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die goed onder controle zijn en vrij zijn van symptomen. Hartfalen moet onder controle worden gebracht met passende behandeling voordat labetalol gebruikt wordt.

Het gebruik van bètablokkers impliceert een risico op het induceren of verergeren van hartfalen of obstructieve longziekte. In het geval van hartfalen moet de myocardiële contractiliteit worden gehandhaafd en moet het falen gecompenseerd worden. Patiënten met verminderde contractiliteit, in het bijzonder ouderen, moeten regelmatig gecontroleerd worden op de ontwikkeling van hartfalen.

Het wordt ten eerste aanbevolen om behandeling met Trandate niet abrupt stop te zetten, in het bijzonder bij patiënten met hartfalen en patiënten met angina pectoris (risico op verergering van angina, myocardinfarct en ventrikelfibrilleren).

## **Inhalatie-anesthetica**

Men moet opletten bij gelijktijdige behandeling met inhalatie-anesthetica (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Labetalol hoeft niet te worden stopgezet voorafgaand aan anesthesie, maar patiënten behoren IV-atropine te krijgen voorafgaand aan inductie. Labetalol kan de hypotensieve effecten van vluchtige anesthetica verhogen.

## **Metabole acidose en feochromocytoom**

Men moet opletten in gevallen van metabole acidose en feochromocytoom. Bij patiënten met feochromocytoom mag labetalol uitsluitend worden toegediend nadat adequate alfablokkade bereikt is.

## **Calciumantagonisten**

Men moet opletten wanneer labetalol gelijktijdig gebruikt wordt met calciumantagonisten, in het bijzonder de “calcium entry-blokkers”, die de contractiliteit en de AV (arterioventriculaire) geleiding negatief beïnvloeden.

Men moet opletten bij het gelijktijdig toedienen van adrenaline, verapamil of klasse-I-anti-aritmica (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Bètablokkers hebben een negatief inotroop effect, maar geen invloed op het positieve inotropische effect van digitalis.

## **Plotse bloeding**

Tijdens anesthesie kan labetalol de compenserende fysiologische respons van plotse bloeding maskeren (tachycardie en vasoconstrictie). Men moet daarom zeer alert zijn op bloedverlies en het bloedvolume moet behouden worden.

## Toediening

Het is gewenst om de bloeddruk en hartfrequentie te controleren na injectie en tijdens infusie. Bij de meeste patiënten is sprake van een lichte afname van de hartfrequentie. Ernstige bradycardie is niet gebruikelijk, maar kan onder controle worden gehouden door 1 tot 2 mg atropine intraveneus te injecteren.

De ademhaling moet in het bijzonder worden geobserveerd bij patiënten met een bekende luchtwegaandoening.

Zodra de bloeddruk adequaat is verminderd door bolusinjectie of infusie, moet onderhoudsbehandeling met labetalol-tabletten gestart worden door een aanvangsdosis van 100 mg, tweemaal daags.

Labetalol-injectie is toegediend aan patiënten met niet onder controle zijnde hypertensie die reeds andere hypotensieve middelen kregen, inclusief bètablokkerende geneesmiddelen, en dit zonder bijwerkingen.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het hypotensieve effect van labetalol kan verminderd worden wanneer het gebruikt wordt in combinatie met prostaglandinesynthaseremmers (NSAID's, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen). Dosisaanpassingen kunnen daarom noodzakelijk zijn. Er kan additief synergisme optreden met andere antihypertensiva.

Labetalol fluoresceert in alkaline-oplossing bij een excitatiegolflengte van 334 nanometer en een fluorescentiegolflengte van 412 nanometer en kan daarom interfereren met de tests van bepaalde fluorescerende stoffen, inclusief catecholaminen.

De aanwezigheid van labetalolmetabolieten in de urine kan leiden tot verkeerd verhoogde niveaus in de urine van catecholaminen, metanefrine, normetanefrine en vanille-amandelzuur (vallylmandelic acid, VMA) bij meting door fluorimetrische of fotometrische methoden. Bij het screenen van patiënten van wie vermoed wordt dat ze een feochromocytoom hebben en die behandeld worden met labetalolhydrochloride, moet een specifieke methode, zoals een HPLC-assay met extractie van de vaste fase gebruikt worden bij het bepalen van niveaus van catecholaminen.

Van labetalol werd aangetoond dat het de opname van radio-isotopen van metaïodobenzylguanidine (MIBG) vermindert. Men moet daarom opletten bij het interpreteren van de resultaten van MIBG-scintigrafie.

Gelijktijdige toediening van labetalol met adrenaline kan leiden tot bradycardie en hypertensie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Extra aandacht is geboden als labetalol gelijktijdig wordt gebruikt met ofwel klasse-I anti-aritmische middelen of met calciumantagonisten van het verapamil-type.

Er is verhoogd risico op myocarddepressie in combinatie met anti-aritmica middelen van klasse I (bijv. disopyramide en kinidine) en amiodaron (anti-aritmicum klasse II).

Er is risico op duidelijke bradycardie en hypotensie in combinatie met calciumantagonisten met negatief inotroop effect (bijv. verapamil, diltiazem), in het bijzonder bij patiënten met verminderde ventrikelfunctie en/of geleidingsstoornissen. In geval van omzetting van een calciumantagonist naar een bètablokker of omgekeerd, mag nieuwe intraveneuze behandeling niet begonnen worden tot minstens 48 uur is verstreken na staking van de vorige behandeling.

Gelijktijdige behandeling met calciumantagonisten die behoren tot de dihydropyridine-derivaten (bijv. nifedipine) kan het risico op hypotensie verhogen en kan leiden tot hartfalen bij patiënten met latente hartinsufficiëntie. Digitalis-glycosiden in combinatie met bètablokkers kunnen de atrioventriculaire geleidingstijd verhogen. Labetalol kan het effect van digoxine op het verminderen van de ventriculaire snelheid versterken.

Bètablokkers, in het bijzonder niet-selectieve bètablokkers, kunnen het risico op hypoglykemie bij diabetische patiënten verhogen en kunnen de symptomen van hypoglykemie, zoals tachycardie en tremor, maskeren en de normalisatie van de bloedsuikerspiegel na insuline-geïnduceerde hypoglykemie vertragen. Dosisaanpassingen van orale antidiabetica en insuline kan noodzakelijk zijn.

Men moet bij patiënten die bètablokkers gebruiken alert zijn bij algemene anesthesie. Bètablokkers verminderen het risico op aritmie tijdens de anesthesie, maar kunnen leiden tot vermindering van de reflex-tachycardie en verhogen het risico op hypotensie tijdens anesthesie. Als anestheticum moet een middel met een zo laag mogelijk negatief inotropo effect gebruikt worden. De hartfunctie moet nauwkeurig worden gemonitord en bradycardie vanwege vagale dominantie moet worden gecorrigeerd met intraveneuze toediening van atropine, 1-2 mg intraveneus (staking voorafgaand aan operatie, zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Voor terugtrekking bij patiënten die zowel bètablokkers als clonidine gebruiken, moet een geleidelijke afbouw van de bètablokker worden toegepast, enkele dagen voorafgaand aan de stopzetting van clonidine. Dit is om de mogelijke heropflakking te verminderen van hypertensieve crisis, welke een gevolg is van stopzetting van clonidine. In overeenstemming daarmee is het belangrijk om de clonidine geleidelijk stop te zetten bij het overstappen van clonidine naar een bètablokker, en om de behandeling met de bètablokker enkele dagen nadat de clonidine werd gestaakt te beginnen.

Gelijktijdige behandeling met cholinesteraseremmers kan het risico op bradycardie verhogen.

Gelijktijdige behandeling met alfastimulerende adrenergica kan het risico op verhoogde bloeddruk verhogen (bijv. fenylpropanolamine en adrenaline), terwijl gelijktijdige behandeling met bètastimulerende adrenergetica leidt tot een wederzijds verminderd effect (antidotum-effect).

Gelijktijdig gebruik van ergotaminederivaten kan het risico op vasospastische reacties bij sommige patiënten verhogen.

Van labetalol werd aangetoond dat het de biologische beschikbaarheid van imipramine met meer dan 50% verhoogde via de remming van de 2-hydroxylatie ervan. Labetalol in combinatie met imipramine kan het effect van imipramine en gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva verhogen. Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan de incidentie van rillingen verhogen.

Labetalol kan de hypotensieve effecten van vluchtige anesthetica verhogen.

Meer bloeddrukverlaging kan zich voordoen in geval van gelijktijdig gebruik van bijv. nitraten, antipsychotica (fenothiazinederivaten zoals chloropromazine) en andere antipsychotica, antidepressiva.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van labetalol op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap:

Op basis van ervaring die tijdens de zwangerschap bij de mens werd opgedaan, verwacht men niet dat labetalol het risico op geboortedefecten zal verhogen. Dierstudies tonen geen reproductieve toxiciteit aan. Er is echter toxiciteit bij de embryofetale ontwikkeling opgemerkt (zie rubriek 5.3). Omwille van de farmacologische werking van alfa- en bèta-adrenoceptorblokkering, moeten de bijwerkingen voor de foetus en boreling in gedachten gehouden worden wanneer het in de latere stadia van de zwangerschap wordt gebruikt (bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie, hypoglykemie), omdat labetalol de placenta passeert. Nauwgezette observatie tot 24 tot 48 uur na de geboorte is vereist. Bètablokkers kunnen de bloedstroom in de baarmoeder verminderen.

Labetalol mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als de voordelen voor de moeder zwaarder wegen dan het risico voor de foetus.

Borstvoeding:

Labetalol wordt via de moedermelk in kleine hoeveelheden uitgescheiden (ongeveer 0,004-0,07% van de dosis van de moeder).. Tepelpijn en het fenomeen van Raynaud van de tepel zijn gemeld (zie rubriek 4.8)

Men moet voorzichtig zijn wanneer labetalol wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Geen algemene informatie.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### **Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen bij injectie met labetalol en die werden ingezameld uit post-marketing verslagen omvatten: congestief hartfalen, posturale hypotensie, overgevoeligheid, geneesmiddelkoorts, verhoogde leverfunctietests, verstopte neus en erectiestoornissen.

##### **Getabuleerde lijst van bijwerkingen**

De volgende conventie werd gebruikt voor de classificatie van frequentie:

Zeer vaak  $\geq 1/10$

Vaak  $\geq 1/100, < 1/10$

Soms  $\geq 1/1000, < 1/100$

Zelden  $\geq 1/10.000, < 1/1000$

Zeer zelden  $< 1/10.000$

Bijwerkingen die met een hekje (#) zijn aangeduid, zijn meestal van voorbijgaande aard en doen zich in de eerste weken van behandeling voor.



Lichaamsstelsel		Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, geneesmiddelkoorts
Hartaandoeningen	Vaak	Congestief hartfalen
	Zelden	Bradycardie
	Zeer zelden	Hartblok
Bloedvataandoeningen	Vaak	# Posturale hypotensie
	Zeer zelden	Verergering van de symptomen van het syndroom van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	# Neusverstopping
	Soms	Bronchospasmen
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde leverfunctietests
	Zeer zelden	Hepatitis, hepatocellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatische necrose
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornis
	Frequentie niet bekend	Tepelpijn, het fenomeen van Raynaud van de tepel

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:

#### Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsreacties die gemeld werden, omvatten uitslag, netelroos, dyspneu en zeer zelden geneesmiddelkoorts of angio-oedeem.

#### Bloedvataandoeningen

Uitgesproken posturale hypotensie kan zich voordoen als patiënten binnen 3 uur na het krijgen van een labetalol-injectie weer rechtop mogen zitten.

#### Lever- en galaandoeningen

De tekenen en symptomen van hepatobiliaire aandoeningen zijn gewoonlijk omkeerbaar na het staken van het geneesmiddel.

#### Melden 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](http://www.lareb.nl)

## 4.9 Overdosering

#### Tekenen en symptomen:

Ernstige cardiovasculaire effecten zijn te verwachten, bijv. buitensporige, houdingsgevoelige hypotensie en soms bradycardie. Oligurisch nierfalen werd gemeld na zeer aanzienlijke overdosering met oraal gegeven labetalol. In één geval kan het gebruik van dopamine om de bloeddruk te verhogen geleid hebben tot verergerd nierfalen.

#### Behandeling:

Patiënten moeten op de rug gelegd worden, met de benen omhoog.

Parenterale adrenerge/anticholinerge behandeling moet waar nodig worden toegediend om de bloedsomloop te verbeteren.

Hemodialyse verwijdert minder dan 1% labetalol-hydrochloride uit de bloedsomloop.

Verdere behandeling moet worden uitgevoerd zoals klinisch aangewezen of zoals aanbevolen door het nationaal antigifcentrum, waar beschikbaar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### **Farmacotherapeutische categorie:**

Alfa- en bètablokkers

#### ***ATC-code:***

C07AG01

#### **Werkingsmechanisme**

Labetalol verlaagt de bloeddruk door perifere arteriële alfa-adrenoceptoren te blokkeren, waardoor de perifere weerstand wordt verminderd, en door gelijktijdige bètablokkade, wat het hart beschermt tegen reflexmatige sympathische drang die zich anders zou voordoen.

#### **Farmacodynamische effecten**

De cardiale output wordt niet significant verminderd bij rust of na matige inspanning. De verhoging van de systolische bloeddruk tijdens inspanning wordt verminderd, maar de overeenkomstige veranderingen van de diastolische druk zijn in essentie normaal. Van al deze effecten zou men verwachten dat ze voordelig zijn voor hypertensieve patiënten.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### **Farmacokinetiek**

Labetalol bestaat chemisch gezien uit vier stereo-isomeren met verschillend farmacodynamisch effect.

#### ***Distributie***

Ongeveer 50% van het labetalol in het bloed is eiwitgebonden. In dierstudies steken slechts verwaarloosbare hoeveelheden labetalol de bloed/hersenbarrière over. Labetalol steekt de placentabarrière over en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

#### ***Biotransformatie***

Labetalol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door conjugatie met inactieve glucuronide-metabolieten.

#### ***Eliminatie***

De glucuronide-metabolieten worden zowel via de urine als via de gal in de feces uitgescheiden. Minder dan 5% van de dosis labetalol wordt onveranderd in de urine en de gal uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd van labetalol is ongeveer 4 uur.

#### **Speciale patiëntenpopulaties**

##### **- Leverfunctiestoornis**

Labetalol ondergaat een significant maar variabel first-pass metabolisme wanneer het via de orale weg wordt gegeven. In een onderzoek bij 10 patiënten met histologisch bewezen cirrose was de blootstelling aan oraal labetalol ongeveer driemaal zo hoog vergeleken met gezonde leden van de controlegroep. De variabiliteit tussen de proefpersonen onderling bij zowel patiënten als de controlegroep was hoog (ongeveer 2,5-voudig). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn mogelijk lagere orale doses labetalol vereist (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening en rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

## Klinische onderzoeken

Geen tekst

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### **- Carcinogenese, mutagenese en teratogenese**

Er was geen bewijs van mutageen potentieel uit *in-vitro* en *in-vivo* tests.

Labetalol vertoonde geen bewijs van carcinogeniteit in langetermijnonderzoeken uitgevoerd bij muizen en ratten. Er werd geen teratogeniteit waargenomen bij ratten en konijnen bij orale doses die respectievelijk 6 en 4 maal zo hoog waren als de maximaal aanbevolen menselijke dosis.

Verhoogde foetale resorptie werd opgemerkt bij beide diersoorten bij doses die ongeveer gelijk waren aan de maximale aanbevolen menselijke dosis. Een teratologie-onderzoek uitgevoerd met labetalol bij konijnen, met intraveneuze doses van tot 1,7 maal de maximale aanbevolen menselijke dosis, leverde geen bewijs op van geneesmiddelgerelateerde schade aan de foetus.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injectie, verdund zoutzuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Trandate Injectie is onverenigbaar met een natriumbicarbonaatoplossing 4,2% (w/v).

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C in de oorspronkelijke verpakking (ter bescherming tegen licht). Ongebruikte verdunningen moeten na 24 uur worden weggegooid.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Trandate Injectie wordt geleverd in verpakkingen van vijf type 1-glasampullen à 20 ml.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Trandate Injectie is verenigbaar met de volgende IV infusievloeistoffen:

- glucose 5% (w/v)
- natriumchloride 0,18% (w/v) en glucose 4% (w/v)
- kaliumchloride 0,3% (w/v) en glucose 5% (w/v)
- Ringer lactaat

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24,

Ierland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Trandate Injectie, oplossing voor injectie 5 mg/ml      RVG 07879

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 September 1979

Datum hernieuwing van de vergunning: 6 september 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.6 en 4.8: februari 2022.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)