

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Labetalol HCl Mylan 100 mg, tabletten.
Labetalol HCl Mylan 200 mg, tabletten.
Labetalol HCl Mylan 400 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Labetalol HCl Mylan 100 mg bevat 100 mg labetalolhydrochloride per tablet.
Labetalol HCl Mylan 200 mg bevat 200 mg labetalolhydrochloride per tablet.
Labetalol HCl Mylan 400 mg bevat 400 mg labetalolhydrochloride per tablet.

Hulpstof met bekend effect: sacharose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

Labetalol HCl Mylan 100 mg tabletten zijn rond, biconvex, oranje met de inscriptie "LL100" op één zijde.
Labetalol HCl Mylan 200 mg tabletten zijn rond, biconvex, oranje met de inscriptie "LL200" op één zijde.
Labetalol HCl Mylan 400 mg tabletten zijn rond, biconvex, oranje met de inscriptie "LL400" op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van lichte, matige of ernstige hypertensie.
- Behandeling van zwangerschapshypertensie.
- Behandeling van patiënten met angina pectoris die tevens hypertensief zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

De aanvangsdosering is 2 maal daags 100 mg. Al naar gelang de resultaten kan de dosering, telkens na 1 tot 2 weken volgens onderstaand schema worden aangepast.

<u>'s ochtends</u>	<u>'s avonds</u>
100 mg	100 mg
200 mg	200 mg
200 mg+200 mg	200 mg
400 mg	400 mg
etc.	

Bij de meeste patiënten zijn met doseringen tot 800 mg per dag goede resultaten te bereiken.

In ernstige gevallen van hypertensie kan het noodzakelijk zijn tot 2400 mg per dag te doseren. In deze gevallen wordt aangeraden de dosering over drie giften per dag te verdelen.

Hypertensieve patiënten met angina pectoris

In hypertensieve patiënten met angina pectoris is de dosering labetalol dezelfde als die voor de controle van de hypertensie alleen.

Zwangerschapshypertensie

Bij hypertensie tijdens de zwangerschap kan de aanvangsdosering van tweemaal daags 100 mg, indien noodzakelijk, iedere week worden verhoogd met 2 maal 100 mg per dag. De ernst van de hypertensie vereist soms een dosering verdeeld over drie giften per dag. Een totale dagelijkse dosering van 2400 mg moet echter nooit worden overschreden.

Oudere patiënten, patiënten met een laag lichaamsgewicht of verminderde leverfunctie

Bij oudere patiënten, in geval van verminderde leverfunctie of bij laag lichaamsgewicht, wordt met een zo laag mogelijke dosering begonnen, teneinde eventuele decompensatie of bronchiale verschijnselen tijdig te kunnen opmerken.

Wijze van innemen

De tabletten kan men het beste tijdens de maaltijden innemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met astma of patiënten met obstructieve aandoeningen van de luchtwegen.
- Een tweede- of derdegraads hartblock.
- Cardiogene shock.
- Sick sinus syndroom.
- Decompensatio cordis die niet adequaat behandeld is of die niet reageert op hartglycosiden en/of diuretica.
- Langdurige hypotensie.
- Ernstige bradycardie.
- Metabole acidose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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.

Hartdecompensatie moet behandeld worden met hartglycosiden en diuretica en onder controle zijn voordat de behandeling met labetalol wordt begonnen.

Vooraf bij patiënten met ischemische hartziekten moet de therapie niet plotseling worden onderbroken

of afgebroken, maar moet de dosering geleidelijk in 1-2 weken worden verminderd, zo nodig met gelijktijdige introductie van vervangende therapie om verergering van angina pectoris te voorkomen. Ook kunnen hypertensie en aritmieën ontstaan.

Bij gebruik van labetalol kan bradycardie optreden. Indien symptomatische bradycardie optreedt, moet de dosering worden verlaagd. Gezien het negatieve effect van β -adrenoreceptor blokkerende geneesmiddelen op de atrioventriculaire conductietijd, dient labetalol voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een eerstegraads atrium-ventrikel blokkade.

Zoals ook bij andere β -adrenoreceptor blokkerende geneesmiddelen kan labetalol symptomen van thyreotoxicose of hypoglykemie maskeren.

Ernstige leverbeschadigingen ten gevolge van de behandeling met labetalol zijn in incidentele gevallen gemeld. Deze beschadigingen zijn gewoonlijk reversibel en treden zowel na langdurig als kortstondig gebruik op. Bij symptomen die duiden op verminderd functioneren van de lever, dient dit met behulp van laboratoriumtesten te worden gecontroleerd. Indien deze testen inderdaad duiden op leverbeschadigingen of geelzucht, moet de behandeling met labetalol worden gestaakt en niet meer opnieuw worden gestart.

Labetalol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met perifere vasculaire ziektes omdat hun klachten kunnen verergeren.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van huiduitslag en/of branderige ogen, hetgeen in verband wordt gebracht met het gebruik van β -adrenoreceptor blokkerende middelen. De klachten verdwenen meestal na het stoppen van de behandeling. Geleidelijk afbouwen van het geneesmiddel kan worden overwogen wanneer een dergelijke reactie niet anders te verklaren is.

Bij patiënten die anaesthesie ondergaan hoeft men de behandeling niet te onderbreken, maar moet men voorafgaande aan de inductie intraveneus atropine toedienen. Het effect van halothaan op de bloeddruk kan door labetalol worden versterkt.

Patiënten waarvan bekend is dat zij een sterke anafylactische reactie hebben vertoond na contact met diverse allergenen, kunnen indien ze een β -receptorblokkerende stof gebruiken, een heftige reactie vertonen bij een volgend contact met een allergeen. Deze patiënten kunnen door gebruik van een β -receptorblokkeerder niet reageren op de gebruikelijke dosis epinefrine, welke wordt toegepast bij de behandeling van een allergische reactie.

Wanneer patiënten die labetalol ontvangen adrenaline behandeling nodig hebben, dient een lagere dosis adrenaline te worden gebruikt omdat gelijktijdig gebruik van labetalol en adrenaline kan leiden tot bradycardie en hypertensie (zie rubriek 4.5).

Het voorkomen van Intraoperatieve Floppy Iris Syndroom (IFIS, een variatie op Kleine Pupillen Syndroom) is waargenomen tijdens cataract operaties bij enkele patiënten die behandeling met tamsulosine kregen of in het verleden hadden gekregen. Zeldzame gevallen zijn gemeld met andere alfa-1 blokkers en de mogelijkheid van een klasse effect kan niet worden uitgesloten. Omdat IFIS kan leiden tot verhoogde procedurele complicaties tijdens de cataract operatie, dient het huidige gebruik of het gebruik in het verleden van alfa-blokkers te worden gemeld aan de oogchirurg voor aanvang van de operatie.

Bij patiënten met feochromocytomen mag labetalol alleen worden gebruikt nadat adequate alfa-

Voorzorg dient met name te worden genomen wanneer labetalol wordt gebruikt bij patiënten met leverafwijkingen omdat deze patiënten labetalol langzamer metaboliseren dan patiënten zonder leverafwijkingen. Lagere doses kunnen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Dit geneesmiddel bevat sacharose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloeddrukverlagend effect van labetalol kan worden verminderd bij gelijktijdig gebruik met prostaglandine synthase remmers (NSAIDs). Aanpassing van de dosering kan daarom noodzakelijk zijn.

Er is aangetoond dat labetalol de opname van radioisotopen van metaiodobenzylguanidine (MIBG) verlaagt. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de interpretatie van resultaten van MIBG scintigrafie.

Labetalol versterkt mogelijk het effect van digoxine dat de ventrikelsnelheid verlaagt.

Gelijktijdig gebruik van labetalol en adrenaline kan leiden tot bradycardie en hypertensie (zie rubriek 4.4).

Indien labetalol met andere antihypertensiva wordt voorgeschreven kan een additief effect worden verwacht. Diuretica kunnen worden gecontinueerd of toegevoegd aan de medicatie. Gelijktijdig gebruik van β -receptorblokkeerders en labetalol is niet wenselijk.

Bij gelijktijdig gebruik van labetalol en calcium-antagonisten, in het bijzonder de zogenaamde calcium-entry-blockers die de contractiliteit en AV-geleiding van het hart negatief beïnvloeden, is een grote mate van voorzichtigheid geboden. Dit geldt vooral voor verapamil en in mindere mate voor diltiazem. Bij patiënten met een gestoorde hartfunctie is de combinatie gecontraïndiceerd. Bij de 1,4-dihydropyridine-derivaten, waaronder nifedipine, behoeft men hierop minder bedacht te zijn; wel kan het bloeddrukverlagende effect worden versterkt.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij gelijktijdig gebruik met zogenaamde klasse I antiarrhythmica zoals disopyramide en kinidine en calciumantagonisten van het verapamil type, omdat hierbij een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en een negatief inotroop effect mogelijk is. Bij patiënten met een gestoorde hartfunctie is de combinatie gecontraïndiceerd.

Gelijktijdig gebruik van clonidine en een niet-selectieve β -receptorblokkeerder vergroot het risico op 'rebound'-hypertensie. Indien clonidine gelijktijdig met labetalol wordt gegeven, dient bij het staken van de labetalol-therapie de clonidine-medicatie nog enige tijd worden voortgezet.

Het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale bloedsuikerverlagende middelen kan door β -receptorblokkeerders worden versterkt.

Prostaglandinesynthetaseremmende middelen kunnen het bloeddrukverlagende effect van

Interacties met anaesthetica, die depressie van de hartspeer geven, zijn mogelijk. Daar β -receptorblokkade echter overmatige schommeling van de bloeddruk tijdens intubatie kan voorkomen en snel kan worden geantagoniseerd met β -sympathicomimetica, is gelijktijdig gebruik niet gecontraïndiceerd.

Een farmacokinetische interactie is mogelijk door beïnvloeding van de eiwitbinding. Vooral bij gelijktijdig gebruik van digitoxine is dit van belang. Combinatie met hartglycosiden kan leiden tot AV-dissociatie.

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan de tremor incidentie vergroten.

Cimetidine, hydralazine en alcohol kunnen de biologische beschikbaarheid van labetalol doen toenemen. Bij orale toediening van labetalol dient hiermede rekening te worden gehouden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel er geen teratogene effecten zijn aangetoond bij dieren, dient labetalol alleen tijdens het eerste trimester te worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. Daar labetalol de placenta passeert, dient echter met de mogelijke gevolgen van een α - en β -receptorblokkade in de foetus en de neonat – zoals bradycardie, hypotensie, hypothermie, ademhalingsdepressie en hypoglycaemie – rekening te worden gehouden.

Borstvoeding

Labetalol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk (ongeveer 0,004% van de maternale dosis). Schadelijke gevolgen voor kinderen die borstvoeding ontvangen met onbekende oorzaak (plotseling doodsyndroom, diarree, hypoglycaemie) zijn zelden gemeld. Voorzichtigheid is aan te raden wanneer labetalol wordt toegediend bij vrouwen die borstvoeding geven.

Tepelpijn en het fenomeen van Raynaud van de tepel zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

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

Het gebruik van labetalol leidt waarschijnlijk niet tot verandering in het vermogen van patiënten om voertuigen te besturen of machine te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient echter wel rekening gehouden te worden met het eventuele optreden van duizeligheid of vermoeidheid.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Labetalol HCl Mylan.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Ze*er vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

*Ze*er zelden ($< 1/10.000$)

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

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer vaak: positieve anti-nucleaire antilichamen niet geassocieerd met ziekte

Vaak: overgevoeligheid, lichenoïde uitslag, geneesmiddelkoorts

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, tintelend gevoel in de huid

Zeer zelden: trillingen bij de behandeling van hypertensie bij zwangerschap

Hartaandoeningen

Vaak: congestief hartfalen

Zelden: bradycardie

Zeer zelden: hartblok

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: verergering van de klachten van Raynaud's Syndroom

Posturale hypotensie komt vaker voor bij zeer hoge doseringen of wanneer de aanvangsdosering te hoog is of wanneer doseringen te snel worden verhoogd.

Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinum aandoeningen

Soms: bronchospasmen

Lever- en galaandoeningen

Vaak: toegenomen leverenzymen in levertesten

Zeer zelden: hepatitis, hepatocellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatische necrose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: toxische myopathie, systemische lupus erythematosus

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: incontinentieproblemen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: falen van de zaadlozing, erectieproblemen

Niet bekend: Tepelpijn, het fenomeen van Raynaud van de tepel

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering met labetalol veroorzaakt aanmerkelijke orthostatische hypotensie, decompensatio cordis, bronchospasmen en soms bradycardie. Patiënten moeten worden neergelegd -met de benen omhoog- om de bloedtoevoer naar de hersenen te verbeteren. Na toediening van een overdosis of bij overgevoeligheid dient de patiënt te worden geobserveerd en behandeld op een intensive care afdeling.

Maagspoeling, geactiveerde kool en laxans kunnen absorptie voorkomen. Beademen kan noodzakelijk zijn. Bij bradycardie 0.25-3 mg atropine of methylatropine toedienen. Hypotensie en shock behandelen met plasma/plasmavervangende middelen. Om de circulatie te verbeteren kan intraveneus noradrenaline worden toegediend, te beginnen met 5-10 microgram. Dit herhalen totdat een bevredigende respons wordt verkregen. Noradrenaline kan ook per infuus worden toegediend met een snelheid van 5 microgram per minuut totdat de respons bevredigend is. Bij ernstige overdosering kan de voorkeur worden gegeven aan glucagon: te beginnen met een bolusinjectie van 5-10 mg in dextrose of fysiologisch zout, gevolgd door een infuus met een snelheid van 5 mg/uur. Ook kan de toediening van calciumionen of het gebruik van een pacemaker worden overwogen. In geval van bronchospasmen moet een β_2 -agonist worden toegediend per aërosol. In gevallen van ernstige overdosering verwijderd haemodialyse slechts 1% labetalolhydrochloride uit de circulatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-selectieve β -blokker, ATC-code: C07AG01

Labetalol verlaagt de bloeddruk via een selectieve blokkade van de perifere arteriële α_1 -adrenoreceptoren en gelijktijdige blokkade van de β -receptoren. Hierdoor worden zowel de perifere weerstand als het hartminuutvolume verlaagd.

De ratio van α - tot β -blokkerende effecten wordt tussen 1:3 en 1:7 geschat.

Labetalol blokkeert zowel β_1 - als β_2 -receptoren. Labetalol bezit in geringe mate intrinsieke parasymphicomimetische activiteit (ISA). Bij hogere doseringen (ca. 3x zo hoog als nodig voor receptorblokkade) geeft labetalol effecten te zien, die toe te schrijven zijn aan membraanstabiliserende activiteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Labetalol wordt snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De maximale plasmaspiegel treedt op 1-2 uur na orale toediening.

Distributie

Er is sprake van een 'first-pass' effect, waardoor een biologische beschikbaarheid van ongeveer 25% wordt verkregen. Aanzienlijke variatie hierin is echter mogelijk.

De plasmahalfwaardetijd van labetalol is ca. 4 uur.

Ongeveer 50% van de concentratie labetalol in het bloed is eiwitgebonden.

Biotransformatie

Labetalol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot inactieve glucuronide conjugaten, die zowel in de urine als via de gal in de faeces worden uitgescheiden.

Labetalol beïnvloedt de nierfunctie niet en is daarom ook te gebruiken door hypertensieve patiënten met een nieraandoening.

Eliminatie

Labetalol passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uit dierproeven is gebleken dat slechts zeer kleine hoeveelheden labetalol de bloedhersenbarrière passeren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletten: colloïdaal siliciumdioxide (E551), macrogol 400, magnesiumstearaat (E572), microkristallijne cellulose (E460), natriumzetmeelglycolaat, sacharose en voorverstijfseld zetmeel.
De tabletten 400 mg bevatten bovendien talk (E553b).

(Film)omhulling: carnaubawas (E903), chinolinegeel (E104), erythrosine (E127), hypromellose (E464), titaandioxide (171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC/Al doordrukstrips
HDPE pot met PP deksel

Labetalol HCl Mylan is verpakt in blisterverpakkingen à 30 en 50 tabletten en in potten à 50, 100 en 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 11106, tabletten 100 mg
RVG 11107, tabletten 200 mg
RVG 11108, tabletten 400 mg

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 16 april 1986
Datum van laatste verlenging: 16 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 19 september 2023.