

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Labetalol B-Medical 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Labetalol hydrochloride 5mg/ml. Elke 10 ml ampul bevat 50 mg labetalol hydrochloride

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

De oplossing voor injectie is een heldere, kleurloze vloeistof pH 4 (3.5 – 4.5), osmolariteit 0.03 (0.024 – 0.036) osmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Ernstige hypertensie, inclusief ernstige zwangerschapshypertensie, wanneer snel onder controle brengen van de bloeddruk essentieel is.
- Anesthesie wanneer een hypotensieve techniek is geïndiceerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Populaties

- Volwassenen:

| Indicatie | Dosis |
|---|---|
| <p>Ernstige hypertensie</p> | <p><i>Bolusinjectie:</i></p> <p>Als de bloeddruk snel moet worden verlaagd, dient een dosis labetalol hydrochloride 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> <hr/> <p>Intraveneuze infusie: (instructies voor verdunning – zie rubriek 6.6)</p> <p>Er dient een labetalol-oplossing van 1 mg/ml te worden gebruikt, d.w.z. dat de inhoud van vier 10 ml ampullen (200 mg) moet worden verdund tot 200 ml met natriumchloride en dextrose voor injectie, 5% dextrose voor intraveneuze infusie, kaliumchloride en glucose oplossing of Ringer's lactaatoplossing.</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 werkzame 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 kan deze om de 30 minuten worden verdubbeld tot voldoende respons optreedt, of een snelheid van 160 mg/uur wordt bereikt.</p> |
| <p>Verkrijgen van gecontroleerde hypotensie tijdens anesthesie</p> | <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> |
| <p>Hypertensie door andere</p> | <p>Dien de infusie labetalol hydrochloride toe bij een snelheid van 120-160 mg/uur tot voldoende respons wordt</p> |

| | | |
|-----------------|--|--|
| oorzaken | bereikt. Stop dan de infusie. De werkzame dosis is gewoonlijk 50 tot 200 mg, maar een hogere dosis kan nodig zijn, met name bij patiënten met feochromocytoom. | |
|-----------------|--|--|

- Pediatrische 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 toediening van het geneesmiddel:

Patiënten moeten het geneesmiddel altijd toegediend krijgen terwijl ze op hun rug of linkerzij liggen. Het omhoog komen van de patiënt tot rechttzittende positie binnen 3 uur na intraveneuze 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 een voorgeschiedenis van astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Labetalol-injecties 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 en/of bradycardie
- Gedecompenseerd hartfalen
- ongecontroleerde/ instabiele hartfalen.
- Sick-sinus syndroom (inclusief sinoatriaal blok), 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

Er werden zeldzame meldingen gemaakt van ernstig hepatocellulair letsel bij labetalolbehandeling. Het leverletsel is gewoonlijk omkeerbaar en deed zich voor na zowel korte als lange behandeling. Er zijn meldingen van fatale Hepatische necrose. 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 labetalolbehandeling worden stopgezet en mag deze niet opnieuw worden gestart.

Men moet extra voorzichtig zijn wanneer labetalol gebruikt wordt bij patiënten met een leverinsufficiëntie omdat deze patiënten labetalol trager metaboliseren dan patiënten zonder Leverinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer labetalol wordt gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR = 15-29 ml/min/1,73 m²).

Perifere vaatziekte

Labetalol moet met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met perifere vaatziekte, aangezien deze aandoeningen mogelijk kunnen verergeren. Grote voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten met perifere arteriële ziekte (syndroom van Raynaud, claudicatio intermittens), aangezien labetalol deze aandoeningen mogelijk kan verergeren. Alfablokkade kan het nadelige effect van bètablokkers tegengaan.

Symptomatische bradycardie

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

Eerstegraads atrioventriculair blok

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

Diabetes mellitus

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

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

Indien patiënten die behandeld worden met labetalol 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. Er zijn ook meldingen van IFIS bij het gebruik met andere alfa-1-blokkers, en de mogelijkheid van een klasse-effect kan niet worden uitgesloten. Aangezien IFIS kan leiden tot een verhoogde kans op complicaties tijdens de staaroperatie, moet huidig of eerder gebruik van alfa-1-blokkers voorafgaand aan de operatie worden doorgegeven aan de oogchirurg.

Hartfalen of verminderde linksventriculaire functie

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

Het gebruik van bètablokkers kan hartfalen of obstructieve longziekte induceren of verergeren. In het geval van hartfalen moet de myocardiale 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 zeerste aanbevolen om behandeling met Labetalol B-Medical niet abrupt stop te zetten, in het bijzonder bij patiënten met hartfalen en patiënten met angina pectoris (Om verergering van angina pectoris, myocardinfarct en ventrikelfibrilleren te voorkomen).

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 behandeling hoeft niet te worden stopgezet voorafgaand aan anesthesie, maar de anesthesist dient geïnformeerd te worden, en de patiënten behoren intraveneus atropine te krijgen voorafgaand aan inductie. Labetalol kan de hypotensieve effecten van inhalatie-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 samen met labetalol (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 is verminderd door een bolusinjectie of infusie, moet onderhoudsbehandeling met labetalol-tabletten gestart worden met 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 steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen). Dosisaanpassingen kunnen daarom noodzakelijk zijn. Er kan additief synergisme optreden in combinatie 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 (vanillylmandelic 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 voorzichtigheid is geboden als labetalol gelijktijdig wordt gebruikt met ofwel klasse-I anti-aritmische middelen of met calciumantagonisten van het verapamil-type.

Anti-aritmica middelen van klasse I (bijv. Disopyramide en Kinidine) en amiodaron (anti-aritmicum klasse II) kunnen een versterkend effect hebben op atriumfibrillatie en een negatief inotroop effect.

Het risico op bradycardie en hypotensie kan verergeren, indien labetalol wordt gebruikt in combinatie met calciumantagonisten met negatief inotroop effect (bijv. verapamil, diltiazem), in het bijzonder bij patiënten met artrieventriculaire geleiding ziekte en/of contractiliteit ziekte. 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 van labetalol 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 diabetespatiënten 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 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 inotroop effect gebruikt worden. De hartfunctie moet nauwkeurig worden gemonitord en bradycardie vanwege vagale dominantie moet worden gecorrigeerd met toediening van atropine, 1-2 mg intraveneus (staking voorafgaand aan operatie, zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Wanneer de behandeling wordt beëindigd 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 heropflakking van hypertensieve crisis te voorkomen, 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 voordat de clonidine wordt gestaakt te beginnen.

Gelijktijdige behandeling van labetalol 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).

Gelijktijdige behandeling met 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 chloorpromazine) en andere antipsychotica en 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 zwangerschappen bij de mens werd opgedaan, is de verwachting dat labetalol het risico op geboortedefecten niet zal verhogen. Dierstudies tonen geen reproductietoxiciteit aan. Er is echter toxiciteit bij de embryofetale ontwikkeling aangetoond (zie rubriek 5.3). Omwille van de farmacologische werking van alfa- en bèta-adrenoceptorblokkering, moeten de bijwerkingen voor de foetus en pasgeborene in gedachten gehouden worden (bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie, hypoglykemie), omdat labetalol de placenta passeert. Nauwgezette observatie tot 24 tot 48 uur na de geboorte is vereist.

Bètablokkers kunnen de placentaire perfusie 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). Tot dusver werden er geen bijwerkingen gemeld. Toezicht is nodig indien 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 gerapporteerd bij het gebruik van labetalol injectie, en die werden ingezameld uit post-marketing verslagen omvatten: congestief hartfalen, posturale hypotensie, overgevoeligheid, geneesmiddelkoorts, verhoogde leverfunctietests, verstopte neus en erectiestoornissen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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.

| Systeem/orgaanklassen | | 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 |

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsreacties die gemeld werden, omvatten uitslag, pruritus, angio-oedeem en dyspneu en zeer zelden geneesmiddelkoorts en 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 de behandeling.

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

4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosering:

Acute cardiovasculaire effecten zijn te verwachten, bijv. overmatige 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 allereerst 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. Bij patiënten die gelijktijdig last hebben van zowel angina pectoris als hypertensie, vermindert de verminderde perifere weerstand de nabelasting van het hart alsmede de zuurstofbehoefte. 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 verschillende farmacodynamisch effecten.

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

- Leverinsufficiëntie

Labetalol ondergaat een significant maar variabel 'first-pass'-metabolisme wanneer het via de orale weg wordt gegeven. In een onderzoek bij 10 patiënten met een bewezen geschiedenis met cirrose was de blootstelling aan oraal labetalol ongeveer driemaal zo hoog vergeleken met de gezonde leden van de controlegroep. De variabiliteit tussen de proefpersonen onderling bij zowel patiënten als de controlegroep was hoog (ongeveer 2,5-voudig).

- Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een nierinsufficiëntie 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).

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 of 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

verdund zoutzuur(E507) (ter correctie van de pH), Natriumhydroxide (E524) (ter correctie van de pH), water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in de rubriek 6.6.

Labetalol B-Medical is onverenigbaar met een natriumbicarbonaatoplossing 4,2% (w/v).

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik van het product na verdunning met 5% dextrose (w/v); 0.18% natriumchloride (w/v) en dextrose 4.3% (w/v); 0.3% kaliumchloride (w/v) en 5% dextrose (w/v) en Ringer's lactaat is aangetoond voor 24 uur bij 25°C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product direct na verdunning toegediend te worden. Indien het niet direct na verdunning wordt toegediend, zijn de bewaarmethoden, en de bewaartijden de verantwoordelijkheid van de gebruiker, maar dienen deze niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C te zijn, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerd en gevalideerde antiseptische condities.

Niet gebruikte oplossing dient 24 uur na bereiding te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit product behoeft geen speciale bewaar temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (ter bescherming tegen licht).
Ongebruikte

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening of verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige type 1-glasampullen: 10 ampullen van 10 ml (per verpakking). De ampullen hebben een witte breukring.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Labetalol B-Medical is verenigbaar met de volgende oplossingen voor infusie:

- 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

Voor intraveneus gebruik van Labetalol B-Medical dient een labetalol-oplossing van 1 mg/ml te worden gebruikt, d.w.z. dat de inhoud van vier 10 ml ampullen (200 mg) moet worden verdund tot 200 ml met infusievloeistoffen.

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

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

B-Medical B.V.
Splinterlaan 156A
2352SM, Leiderdorp
Nederland

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

Labetalol B-Medical, oplossing voor injectie 5 mg/ml RVG 120627

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 18 februari 2019.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl