

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trandate 100 mg comprimés pelliculés
Trandate 200 mg comprimés pelliculés
Trandate 5 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trandate 100 mg comprimés pelliculés contient 100 mg de chlorhydrate de labétalol par comprimé.
Trandate 200 mg comprimés pelliculés contient 200 mg de chlorhydrate de labétalol par comprimé.
Trandate 5 mg/ml solution injectable contient 100 mg de chlorhydrate de labétalol par 20 ml.

Excipients à effet notoire:

Trandate 100 mg comprimés pelliculés contient 14,625 mg de lactose anhydre, 1,15 µg de benzoate de sodium (E 211) et 17,2 µg de jaune orangé S (E 110) par comprimé.
Trandate 200 mg comprimés pelliculés contient 29,25 mg de lactose anhydre, 2,30 µg de benzoate de sodium (E 211) et 34,4 µg de jaune orangé S (E 110) par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trandate 100 mg : comprimés pelliculés.
Trandate 200 mg : comprimés pelliculés.
Trandate 5 mg/ml : solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trandate solution injectable :

- Hypertension sévère, y compris l'hypertension sévère pendant la grossesse, lorsqu'il est essentiel de maîtriser rapidement la tension artérielle.
- Peut être utilisée pour atteindre une hypotension contrôlée pendant une anesthésie

Trandate comprimés :

- Hypertension légère, modérée ou sévère
- Hypertensions pendant la grossesse
- Angor avec hypertension coexistante

4.2 Posologie et mode d'administration

Trandate solution injectable :

Posologie

La solution injectable de labétalol est destinée à une utilisation IV chez des patients hospitalisés.

Adultes

Indication	Dose
Hypertension sévère	Injection en bolus : S'il est essentiel de réduire rapidement la tension artérielle, une dose de 50 mg

	<p>peut être administrée par injection IV (sur une période d'au moins 1 minute), et, si nécessaire, on répète à 5 minutes d'intervalle jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante. La dose totale ne peut pas dépasser 200 mg.</p> <p>L'effet maximal est habituellement observé dans les 5 minutes, et la durée de l'action est d'environ 6 heures, mais peut se prolonger durant 18 heures.</p>
	<p>Perfusion intraveineuse :</p> <p>Une solution de labétalol 1 mg/ml doit être utilisée, c.-à-d. le contenu de deux ampoules de 20 ml ou de huit ampoules de 5 ml (200 mg) dilué pour obtenir 200 ml avec une solution de chlorure de sodium et de dextrose pour injection BP (pharmacopée britannique) ou avec une solution de dextrose 5 % pour perfusion intraveineuse BP.</p> <p>Le débit de perfusion doit normalement être de 160 mg/h environ, mais peut être ajusté en fonction de la réponse, à la discrétion du médecin. La dose efficace est généralement comprise entre 50 et 200 mg, mais la perfusion peut être poursuivie jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante, et des doses plus importantes peuvent être nécessaires, en particulier chez les patients atteints de phéochromocytome.</p> <p>En cas d'hypertension sévère au cours de la grossesse, un débit de perfusion plus lent et progressif doit être utilisé. Au début, le débit de perfusion doit être de 20 mg/h, puis il est doublé toutes les 30 minutes jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante ou jusqu'à ce qu'une posologie de 160 mg/h soit atteinte.</p>
Obtention d'une hypotension contrôlée durant une anesthésie	<p>Pour obtenir une hypotension contrôlée durant une anesthésie, la dose initiale recommandée pour une injection intraveineuse de labétalol est de 10 à 20 mg, en fonction de l'âge et de l'état de santé du patient.</p> <p>Si après 5 minutes, la réponse n'est pas satisfaisante, les doses doivent être augmentées par paliers de 5 à 10 mg, jusqu'à ce que le niveau de tension artérielle désiré soit atteint.</p> <p>La durée moyenne de l'hypotension après une dose de labétalol de 20 à 25 mg est de 50 minutes.</p>
Hypertension due à d'autres causes	<p>Perfusez à un débit compris entre 120 et 160 mg/h jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante, puis arrêtez la perfusion. La dose efficace est généralement comprise entre 50 et 200 mg, mais des doses plus importantes peuvent être nécessaires, en particulier chez les patients atteints de phéochromocytome.</p>

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du labétalol chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Les patients doivent toujours être allongés sur le dos ou sur le côté gauche pour recevoir le médicament.

Il faut éviter de relever le patient en position droite dans les 3 heures suivant l'administration IV du labétalol car une hypotension orthostatique très importante peut apparaître.

Trandate comprimés :

Posologie

Les comprimés de labétalol doivent être pris avec de la nourriture.

Adultes

Indication	Dose
Hypertension légère, modérée ou sévère	<p>Le traitement sera commencé avec 100 mg deux fois par jour. Si nécessaire, on procédera à des augmentations du dosage de 100 mg deux fois par jour, à intervalles (2 à 14 jours).</p> <p>La tension artérielle de nombreux patients est maîtrisée avec 200 mg deux fois par jour, et l'on peut administrer jusqu'à 800 mg par jour en deux prises par jour.</p> <p>En cas d'hypertension sévère réfractaire, des doses quotidiennes allant jusqu'à 2 400 mg (divisées en 3 ou 4 prises) ont été administrées.</p> <p>Chez les patients hospitalisés avec hypertension sévère, la posologie peut être augmentée tous les jours.</p> <p>Des effets hypotenseurs cumulatifs peuvent être attendus si les comprimés de labétalol sont administrés avec d'autres hypotenseurs, par exemple des diurétiques, du méthildopa, etc. Si le patient passe de l'un de ces traitements à celui-ci, le traitement précédent doit être diminué graduellement.</p> <p>Pour un contrôle durable de l'hypertension après injection de labétalol, un traitement oral avec des comprimés de labétalol doit débiter à raison de 100 mg deux fois par jour.</p>
Hypertensions pendant la grossesse	<p>La posologie initiale de 100 mg deux fois par jour peut être augmentée au besoin chaque semaine de 100 mg deux fois par jour. La gravité de l'hypertension peut exiger un schéma de trois prises par jour.</p> <p>Une dose quotidienne totale de 2 400 mg ne peut pas être dépassée.</p>
Angor avec hypertension coexistante	<p>La dose de labétalol est celle qui est nécessaire pour maîtriser l'hypertension.</p>

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du labétalol chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Pour les marchés où un comprimé de 50 mg est disponible :

Pour l'initiation du traitement antihypertenseur, la dose de départ habituelle est de 100 mg oralement deux fois par jour. Cependant, une posologie initiale de 50 mg deux fois par jour peut être administrée.

Pour les marchés où un comprimé de 50 mg n'est pas disponible :

Pour l'initiation du traitement antihypertenseur, la dose de départ habituelle est de 100 mg oralement deux fois par jour.

Un contrôle satisfaisant de la tension artérielle peut être atteint avec des doses d'entretien plus faibles que celles requises chez les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, des doses plus faibles de la formulation orale peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

4.3 Contre-indications

- Les bêtabloquants non sélectifs ne peuvent pas être utilisés chez les patients asthmatiques ou ayant des antécédents de maladie pulmonaire obstructive.
- Les injections et les comprimés de labétalol sont contre-indiqués en cas de bloc cardiaque de deuxième ou de troisième degré (sauf si un pacemaker est en place), de choc cardiogénique et d'autres affections associées à une hypotension sévère et prolongée ou à une bradycardie sévère.
- Insuffisance cardiaque non compensée
- Insuffisance cardiaque instable/non contrôlée
- Maladie du sinus (notamment bloc sino-auriculaire) sauf si un pacemaker est en place
- Angor de Prinzmetal
- Dysfonction du nœud sinusal
- Les injections et comprimés de labétalol sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie du foie

Il convient d'être prudent en cas de maladie du foie. Il existe de très rares cas de lésion hépatocellulaire grave avec un traitement au labétalol. La lésion hépatique est habituellement réversible et a été observée tant après un traitement à court terme qu'après un traitement à long terme. Cependant, la nécrose hépatique a été décrite, dans certains cas avec issue fatale. Des analyses de laboratoire appropriées doivent être effectuées au premier signe ou symptôme de dysfonction du foie. S'il existe une preuve de laboratoire de lésion du foie ou que le patient a un ictère, le traitement au labétalol doit être arrêté et ne peut pas être repris.

La prudence est de rigueur lorsque le labétalol est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique car ces derniers métabolisent le labétalol plus lentement que les patients sans insuffisance hépatique. *Trandate comprimés* : Des doses plus faibles peuvent être nécessaires (Rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques ; populations particulières de patients).

Insuffisance rénale

Il est recommandé d'être prudent lorsque le labétalol est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire (FG) = 15-29 ml/min/1,73 m²).

Maladie vasculaire périphérique

Le labétalol doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie vasculaire périphérique car leurs symptômes peuvent être exacerbés. La prudence est recommandée chez les patients atteints d'affection artériolaire périphérique (syndrome de Raynaud, claudication intermittente) car le labétalol peut exacerber leurs symptômes. Un alphabloquant peut contrer l'effet malheureux des bêtabloquants.

Bradycardie symptomatique

Si le patient développe une bradycardie symptomatique, la posologie du labétalol doit être réduite.

Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré

Étant donné l'effet négatif des médicaments bloquant le récepteur bêta-adrénergique sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire, le labétalol doit être administré avec prudence chez les patients avec bloc auriculo-ventriculaire de premier degré.

Diabète sucré

Il convient d'être prudent en cas de diabète sucré non contrôlé ou difficile à contrôler. Comme les autres médicaments bloquant le récepteur bêta-adrénergique, le labétalol peut masquer les symptômes d'hypoglycémie (tachycardie et tremblement) chez les patients diabétiques. L'effet hypoglycémiant de l'insuline et des agents hypoglycémiant oraux peut être amplifié par les bêtabloquants.

Thyrotoxicose

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de thyrotoxicose, mais la fonction thyroïdienne n'est pas modifiée.

Hypersensibilité aux bêtabloquants

Risque de réaction anaphylactique : Lorsqu'ils prennent des bêtabloquants, les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique sévère à une variété d'allergènes peuvent être plus réactifs à une exposition répétée, qu'elle soit accidentelle, diagnostique ou thérapeutique. Ces patients peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter la réaction allergique.

Adrénaline

Si des patients recevant le labétalol nécessitent un traitement par adrénaline, un dosage réduit d'adrénaline doit être utilisé car l'administration concomitante de labétalol et d'adrénaline peut entraîner une bradycardie et de l'hypertension (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

En cas d'influence sévère de l'adrénaline comme dans le phéochromocytome, le labétalol peut provoquer une élévation paradoxale de la tension artérielle.

Éruptions cutanées et/ou yeux secs

On a signalé des cas d'éruption cutanée et/ou de sécheresse oculaire associés à l'utilisation de médicaments bloquant le récepteur bêta-adrénergique. L'incidence décrite est faible, et, dans la plupart des cas, les symptômes ont disparu lorsque le traitement a été arrêté. Un arrêt progressif du médicament doit être envisagé si une telle réaction n'est pas explicable autrement.

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP), une variante du syndrome de pupille étroite, a été observé au cours de l'opération de la cataracte chez certains patients sous traitement ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été décrits avec d'autres alpha-1-bloquants, et la possibilité d'un effet de classe ne peut être exclue. Comme le SIHP peut accroître les complications de l'intervention pendant une opération de la cataracte, l'utilisation actuelle ou passée d'alpha-1-bloquants doit être mentionnée au chirurgien ophtalmologiste avant l'opération.

Insuffisance cardiaque ou mauvaise fonction ventriculaire gauche

Il convient d'être particulièrement prudent avec les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque ou qui ont une mauvaise fonction systolique ventriculaire gauche. Le labétalol est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque non contrôlée, mais il peut être utilisé avec prudence chez les patients qui sont bien pris en charge et n'ont pas de symptômes. L'insuffisance cardiaque doit être maîtrisée avec un traitement approprié avant d'utiliser le labétalol.

L'utilisation de bêtabloquants implique le risque d'induire ou d'exacerber une insuffisance cardiaque ou une maladie pulmonaire obstructive. En cas d'insuffisance cardiaque, la contractilité myocardique doit être maintenue, et l'insuffisance doit être compensée. Les patients avec contractilité réduite, en particulier les personnes âgées, doivent être surveillés régulièrement afin de détecter le développement d'une insuffisance cardiaque.

Il est fortement recommandé de ne pas arrêter le traitement par Trandate de manière brusque, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et les patients atteints d'angor (risque d'exacerbation de l'angor, d'infarctus du myocarde et de fibrillation ventriculaire).

Anesthésiques inhalés

Il convient d'être prudent lors d'un traitement concomitant avec des anesthésiques inhalés (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Le labétalol ne doit pas être arrêté avant l'anesthésie, mais on doit administrer aux patients de l'atropine en IV avant l'induction. Le labétalol peut amplifier les effets hypotenseurs des anesthésiques volatils.

Acidose métabolique et phéochromocytome

Il convient d'être prudent en cas d'acidose métabolique et de phéochromocytome. Chez les patients atteints de phéochromocytome, le labétalol ne peut être administré qu'après l'obtention d'un blocage des alpha-récepteurs efficace.

Inhibiteurs calciques

Il convient d'être prudent si le labétalol est utilisé en même temps que des inhibiteurs calciques, en particulier les « agents bloquant l'entrée du calcium », qui influencent négativement la contractilité et la conduction AV (auriculo-ventriculaire).

Il convient d'être prudent lors d'une administration concomitante d'adrénaline, de vérapamil ou d'antiarythmiques de classe 1 (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Les bêtabloquants ont un effet inotrope négatif, mais ils n'affectent pas l'effet inotrope positif de la digitale.

Trandate solution injectable :

Hémorragie soudaine

Pendant l'anesthésie, le labétalol peut masquer les réponses physiologiques compensatoires d'une hémorragie soudaine (tachycardie et vasoconstriction). Une attention particulière doit donc être portée à la perte de sang, et le volume de sang doit être maintenu.

Administration

Il est souhaitable de surveiller la tension artérielle et le rythme cardiaque après l'injection et pendant la perfusion. Chez la plupart des patients, on observe une légère diminution du rythme cardiaque ; une bradycardie sévère est rare, mais elle peut être maîtrisée par injection intraveineuse d'1 à 2 mg atropine.

La fonction respiratoire doit être particulièrement surveillée chez les patients souffrant d'une quelconque insuffisance connue.

Une fois que la tension artérielle a été réduite de manière adéquate par injection en bolus ou par perfusion, un traitement d'entretien avec des comprimés de labétalol doit prendre le relais à la dose de départ de 100 mg deux fois par jour.

Une injection de labétalol a été administrée à des patients avec hypertension non contrôlée recevant déjà d'autres agents hypotenseurs, comme des médicaments bêtabloquants, sans effets indésirables.

Mises en garde concernant les excipients

Sodium : Trandate 5 mg/ml solution injectable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Trandate comprimés :

Cardiopathie ischémique

Les patients, en particulier ceux atteints de cardiopathie ischémique, ne peuvent pas interrompre/arrêter le traitement au labétalol de manière brusque. L'interruption chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ne peut être réalisée que graduellement sur une période de 7 à 10 jours, si possible.

Mises en garde concernant les excipients

Lactose : Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre les comprimés de Trandate 100 mg et 200 mg.

Jaune orangé (E 110) : Les comprimés de Trandate 100 mg et 200 mg contiennent l'agent colorant jaune orangé (E 110). Peut provoquer des réactions allergiques.

Benzoate de sodium (E 211) : Trandate 100 mg contient 1,15 µg de sel de benzoate par comprimé.

Trandate 200 mg contient 2,30 µg de sel de benzoate par comprimé.

Le sel de benzoate peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Sodium : Les comprimés de Trandate 100 mg et 200 mg contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'effet hypotenseur du labétalol peut être réduit lorsqu'il est utilisé en association avec des inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase (anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS). Des ajustements de la posologie peuvent donc être nécessaires. Une synergie cumulative peut se produire avec les autres agents antihypertenseurs.

Le labétalol est fluorescent en solution alcaline à une longueur d'onde d'excitation de 334 nanomètres et à une longueur d'onde de fluorescence de 412 nanomètres, il peut donc interférer avec les dosages de certaines substances fluorescentes comme les catécholamines.

La présence de métabolites du labétalol dans les urines peut causer des taux urinaires faussement élevés de catécholamines, de métanéphrine, de normétanéphrine et d'acide vanillymandélique (VMA (vanillylmandelic acid)) lorsqu'ils sont mesurés par des procédés fluorométriques ou photométriques. Lors de l'examen de patients chez qui l'on suspecte un phéochromocytome et qui sont traités par chlorhydrate de labétalol, un procédé spécifique, comme un dosage par chromatographie liquide à haute performance avec extraction en phase solide, doit être utilisé pour déterminer les taux des catécholamines.

Il a été montré que le labétalol réduit l'absorption des radio-isotopes de la méta-iodobenzylguanidine (MIBG). Il convient donc d'être prudent dans l'interprétation des résultats d'une scintigraphie avec MIBG.

L'administration concomitante de labétalol et d'adrénaline peut entraîner de la bradycardie et de l'hypertension (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Il convient d'être prudent si le labétalol est utilisé en même temps que des agents antiarythmiques de classe I ou des inhibiteurs calciques de type vérapamil.

Un risque accru de dépression myocardique en association avec les antiarythmiques de classe I (par exemple disopyramide et quinidine) et l'amiodarone (antiarythmique de classe III).

Risque de bradycardie marquée et d'hypotension en association avec des inhibiteurs calciques avec effet inotrope négatif (par exemple vérapamil, diltiazem). En particulier chez les patients dont la fonction ventriculaire est altérée et/ou qui présentent des troubles de la conduction. En cas de passage d'un inhibiteur calcique à un bêtabloquant ou vice versa, le nouveau traitement intraveineux ne doit être initié avant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement précédent.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs calciques qui sont des dérivés de la dihydropyridine (par exemple nifédipine) peut augmenter le risque d'hypotension et peut conduire à une insuffisance cardiaque chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque latente. Les glycosides digitaliques

en association avec des bêtabloquants peuvent augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Le labétalol peut renforcer l'effet de la digoxine réduisant la fréquence ventriculaire.

Les bêtabloquants, en particulier les bêtabloquants non sélectifs, peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie chez les patients diabétiques et masquer les symptômes d'hypoglycémie comme la tachycardie et le tremblement, retarder la normalisation de la glycémie après hypoglycémie induite par l'insuline, en particulier les bêtabloquants non sélectifs. Des ajustements de dose des antidiabétiques oraux et de l'insuline peuvent être nécessaires.

Il convient d'être prudent en cas d'anesthésie générale chez les patients sous bêtabloquants. Les bêtabloquants réduisent le risque d'arythmie pendant l'anesthésie, mais ils peuvent conduire à une réduction de la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension pendant l'anesthésie. Comme anesthésique, il convient d'utiliser un agent dont l'effet inotrope est aussi faible que possible. La fonction cardiaque doit être surveillée de près, et la bradycardie due à une dominance vagale doit être corrigée par administration intraveineuse d'atropine, 1-2 mg en IV (arrêt avant chirurgie, voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Pour l'arrêt chez les patients qui sont à la fois sous bêtabloquants et sous clonidine, un arrêt progressif du bêtabloquant doit être réalisé plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine. Ceci afin de réduire une éventuelle crise hypertensive de rebond, conséquence de l'arrêt de la clonidine. Ainsi, lors du passage de la clonidine à un bêtabloquant, il est important d'arrêter la clonidine progressivement et de commencer le traitement avec le bêtabloquant plusieurs jours après l'arrêt de la clonidine.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs de cholinestérase peut augmenter le risque de bradycardie.

Un traitement concomitant avec des agents stimulants alpha-adrénergiques peut augmenter le risque de tension artérielle augmentée (par exemple phénylpropanolamine et adrénaline), alors qu'avec un traitement concomitant par agents stimulants bêta-adrénergiques, l'effet mutuel est réduit (effet antidote).

L'utilisation concomitante de dérivés de l'ergotamine peut augmenter le risque de réactions vasospastiques chez certains patients.

Il a été montré que le labétalol augmente la biodisponibilité de l'imipramine de plus de 50% par inhibition de sa 2-hydroxylation. Le labétalol en association avec de l'imipramine peut augmenter l'effet de l'imipramine et des antidépresseurs tricycliques utilisés concomitamment. L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques peut augmenter la fréquence des tremblements.

Trandate solution injectable :

Le labétalol peut amplifier les effets hypotenseurs des anesthésiques volatils.

Trandate comprimés :

La cimétidine peut augmenter la biodisponibilité du labétalol, et il convient d'être prudent concernant la posologie de ce dernier administré par voie orale. Une diminution accrue de la tension artérielle peut se présenter en cas d'utilisation concomitante notamment de nitrates, d'antipsychotiques (dérivés de la fentiazine comme la chlorpromazine) et d'autres antipsychotiques, antidépresseurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sur base de l'expérience pendant la grossesse chez l'être humain, on ne s'attend pas à ce que le labétalol augmente le risque de malformations congénitales. Les études effectuées chez l'animal n'indiquent aucune tératogénicité. Cependant, une toxicité sur le développement embryo-fœtal a été notée (voir rubrique 5.3). A cause de l'action pharmacologique du blocage des récepteurs alpha et bêta-adrénérgiques, des effets indésirables sur le fœtus et le nouveau-né lors d'une utilisation aux derniers stades de la grossesse (bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, hypoglycémie) doivent être envisagés car le labétalol traverse la barrière placentaire. Une surveillance étroite pendant 24 à 48 heures après la naissance est requise. Les bêtabloquants peuvent réduire le flux sanguin utérin.

Le labétalol ne peut être utilisé pendant la grossesse que si les avantages pour la mère dépassent le risque pour le fœtus.

Allaitement

Le labétalol est excrété en faibles quantités dans le lait maternel (environ 0,004 à 0,07 % de la dose maternelle). L'apparition d'une douleur au mamelon et le phénomène de Raynaud du mamelon ont été signalés (voir rubrique 4.8). La prudence est de rigueur lorsque le labétalol est administré à une femme qui allaite.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du labétalol sur la fertilité.

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

Trandate solution injectable :

Pas d'informations communes.

Trandate comprimés :

Il est peu vraisemblable que l'utilisation du labétalol entraîne une altération quelconque de l'aptitude des patients à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il convient de tenir compte du fait que des vertiges ou une fatigue peuvent occasionnellement se produire.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec les comprimés de labétalol et rassemblés à partir des rapports post-commercialisation comprennent insuffisance cardiaque congestive, hypotension orthostatique, hypersensibilité, rash lichénoïde, fièvre médicamenteuse, élévation des tests de fonction hépatique, difficultés mictionnelles, vertiges, maux de tête, sensations de picotement sur le crâne, vision trouble, congestion nasale, nausée, dysfonctionnement érectile et troubles d'éjaculation.

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec l'injection de labétalol et rassemblés à partir des rapports post-commercialisation comprennent insuffisance cardiaque congestive, hypotension orthostatique, hypersensibilité, fièvre médicamenteuse, élévation des tests de fonction hépatique, congestion nasale et dysfonctionnement érectile.

Liste sous forme de tableau des réactions indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification de la fréquence :

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Les effets secondaires accompagnés d'un carré (#) sont habituellement transitoires et se présentent pendant les quelques premières semaines du traitement.

Trandate solution injectable :

Système corporel		Effets secondaires
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité, fièvre médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie*
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive
	Rare	Bradycardie
	Très rare	Bloc cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	# Hypotension orthostatique
	Très rare	Exacerbation des symptômes du syndrome de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	# Congestion nasale
	Peu fréquent	Bronchospasme
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des tests de fonction hépatique
	Très rare	Hépatite, ictère hépatocellulaire, ictère cholestatique, nécrose hépatique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction érectile
	Fréquence indéterminée	Douleur au mamelon, phénomène de Raynaud du mamelon

*En particulier chez les patients pouvant présenter une altération de l'excrétion rénale du potassium

Description de réactions indésirables sélectionnées :

Affections du système immunitaire

Les réactions d'hypersensibilité décrites comprennent l'éruption cutanée, le prurit, la dyspnée et très rarement, la fièvre médicamenteuse ou l'angio-œdème

Affections vasculaires

L'hypotension orthostatique prononcée peut se produire si les patients se mettent en position verticale dans les 3 heures qui suivent l'injection de labétalol.

Affections hépatobiliaires

Les signes et symptômes des affections hépatobiliaires sont habituellement réversibles à l'arrêt du médicament.

Trandate comprimés :

Système corporel		Effets secondaires
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Anticorps anti-nucléaires positifs non associés à la maladie
	Fréquent	Hypersensibilité, rash lichénoïde, fièvre médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie*
Affections psychiatriques	Peu fréquent	# Humeur dépressive
Affections du système nerveux	Fréquent	# Vertiges, # maux de tête, # sensation de picotement sur le crâne
	Très rare	Tremblements dans le traitement de l'hypertension de la grossesse
Affections oculaires	Fréquent	Vision troublée

	Très rare	Irritation oculaire
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive
	Rare	Bradycardie
	Très rare	Bloc cardiaque
	Fréquent	# Hypotension orthostatique
Affections vasculaires	Très rare	Exacerbation des symptômes du syndrome de Raynaud
	Fréquent	# Congestion nasale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	# Congestion nasale
	Peu fréquent	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée
	Peu fréquent	Vomissement, douleur épigastrique
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation des tests de fonction hépatique
	Très rare	Hépatite, ictère hépatocellulaire, ictère cholestatique, nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	# Sécrétion de sueur
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes
	Très rare	Myopathie toxique, lupus érythémateux systémique
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Difficultés mictionnelles
	Très rare	Rétention aiguë des urines
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation
	Fréquence indéterminée	Douleur au mamelon, phénomène de Raynaud du mamelon
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	# Lassitude, # léthargie
	Très rare	# Œdème des chevilles

*En particulier chez les patients pouvant présenter une altération de l'excrétion rénale du potassium

Description de réactions indésirables sélectionnées :

Affections du système immunitaire

Les réactions d'hypersensibilité signalées comprennent éruption cutanée (y compris rash lichénoïde réversible), prurit, dyspnée et très rarement, fièvre médicamenteuse ou angio-œdème.

Affections vasculaires

L'hypotension orthostatique est plus fréquente à des doses très élevées ou si la dose initiale est trop élevée ou si les doses sont augmentées trop rapidement.

Affections hépatobiliaires

Les signes et symptômes des affections hépatobiliaires sont habituellement réversibles à l'arrêt du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Des effets cardiovasculaires importants doivent être attendus, par exemple hypotension orthostatique excessive et parfois bradycardie. Une insuffisance rénale oligurique a été signalée après surdosage massif de labétalol par voie orale. Dans un cas, il se peut l'utilisation de dopamine pour augmenter la tension artérielle ait aggravé l'insuffisance rénale.

Traitement

Les patients doivent être allongés sur le dos avec les jambes surélevées.

Des traitements par des médicaments adrénergiques/anticholinergiques par voie parentérale doivent être administrés autant que nécessaire pour améliorer la circulation.

L'hémodialyse permet de retirer de la circulation moins de 1 % de chlorhydrate de labétalol.

La prise en charge doit se poursuivre en cas d'indication clinique ou de recommandation par le centre antipoison national, s'il y a lieu.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Alphabloquants et bêtabloquants, code ATC : C07AG01

Mécanisme d'action

Le labétalol diminue la tension artérielle en bloquant les récepteurs alpha-adrénergiques artériolaires périphériques, ce qui réduit la résistance périphérique, et, par blocage bêta simultané, protège le cœur de l'entraînement sympathique réflexe qui se produirait sinon.

Effets pharmacodynamiques

Le débit cardiaque n'est pas réduit de manière significative ni au repos, ni à l'effort modéré. Les augmentations de la pression artérielle systolique durant l'exercice sont réduites, mais les changements correspondants de la pression diastolique sont essentiellement normaux. On s'attend à ce que ces effets soient bénéfiques aux patients hypertendus.

Trandate comprimés :

Chez les patients souffrant d'angor avec hypertension, la réduction de la résistance périphérique diminue la postcharge et la consommation myocardique en oxygène. On s'attend à ce que ces effets soient bénéfiques aux patients hypertendus ainsi qu'à ceux qui sont également atteints d'angor.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Trandate comprimés : Le labétalol est constitué chimiquement de quatre stéréo-isomères ayant des effets pharmacodynamiques différents. Le labétalol est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal avec des taux plasmatiques maximaux survenant 1 à 2 heures après administration orale. Il existe un important métabolisme de premier passage, conduisant à une biodisponibilité d'environ 25 %, mais avec de grandes variations. La biodisponibilité du labétalol augmente chez les sujets âgés.

Distribution

Environ 50 % du labétalol dans le sang est lié aux protéines. Seules des quantités négligeables de labétalol traversent la barrière hémato-encéphalique chez l'animal. Le labétalol traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation

Le labétalol est principalement métabolisé en métabolites glucuroconjugés inactifs.

Élimination

Les métabolites glucuronidés sont excrétés dans les urines et également, via la bile, dans les selles. Moins de 5 % de la dose de labétalol est excrétée sous forme inchangée dans les urines et la bile. La demi-vie plasmatique du labétalol est d'environ 4 heures.

Populations particulières de patients

Insuffisance hépatique

Le labétalol subit un métabolisme de premier passage important mais variable lorsqu'il est administré par voie orale. Dans une étude menée chez 10 patients atteints de cirrhose prouvée à l'histologie, l'exposition au labétalol oral était triplée par rapport aux témoins sains. La variabilité inter-sujet est élevée (environ 2,5 fois) tant chez les patients que chez les témoins. Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent nécessiter des doses orales plus faibles de labétalol (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration et rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Études cliniques

Pas de texte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogenèse, mutagenèse et tératogenèse

Il n'existe aucune preuve d'un potentiel mutagène après tests *in vitro* et *in vivo*.

On n'a observé aucune preuve de cancérogénicité du labétalol dans des études à long terme effectuées sur des souris et des rats.

Aucune tératogénicité n'a été observée chez les rats et les lapins à des doses orales respectivement 6 et 4 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'être humain. Une augmentation des résorptions fœtales a été observée dans les deux espèces à des doses d'environ la dose maximale recommandée chez l'être humain. Une étude de tératologie réalisée avec le labétalol sur des lapins à des doses intraveineuses jusqu'à 1,7 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain n'a montré aucune preuve de lésion fœtale en rapport avec le médicament.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trandate 100 mg et Trandate 200 mg comprimés pelliculés :

Lactose anhydre

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium

Opadry/Orange

Hypromellose
Dioxyde de titane (E 171)
Benzoate de sodium (E 211)
Jaune orangé S (E 110)

Trandate 5 mg/ml solution injectable :

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Trandate solution injectable est incompatible avec le bicarbonate de soude pour injection 4,2 % p/v.

6.3 Durée de conservation

Trandate 100 mg comprimés pelliculés : 2 ans.

Trandate 200 mg comprimés pelliculés : 2 ans.

Trandate 5 mg/ml solution injectable : 2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Trandate comprimés pelliculés :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Trandate solution injectable :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trandate 100 mg comprimés pelliculés : 75 comprimés en flacon.

Trandate 200 mg comprimés pelliculés : 75 comprimés en flacon.

Trandate 5 mg/ml solution injectable : 5 ampoules de 20 ml en verre neutre, chaque ampoule contient 100 mg de chlorhydrate de labétalol (5 mg/ml).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Trandate solution injectable :

Diluer 2 ampoules de 20 ml de labétalol dans 160 ml d'une solution de chlorure de sodium et de dextrose ou dans une solution de dextrose à 5 %. La solution de 200 ml ainsi obtenue contient 1 mg/ml de Trandate.

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

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

	Belgique	Luxembourg
Trandate 100 mg comprimés pelliculés	BE111054	2008029685
Trandate 200 mg comprimés pelliculés	BE111045	2008029686
Trandate 5 mg/ml solution injectable	BE114843	2008029684

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Trandate 100 mg et Trandate 200 mg comprimés pelliculés :

	Belgique	Luxembourg
Date de première autorisation :	23 août 1978	07 février 1978
Date de dernier renouvellement :	23 décembre 2002	14 février 2003

Trandate 5 mg/ml solution injectable :

	Belgique	Luxembourg
Date de première autorisation :	01 avril 1980	25 février 1980
Date de dernier renouvellement :	23 décembre 2002	14 février 2003

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 02/2026