

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trandate 100 mg filmomhulde tabletten
Trandate 200 mg filmomhulde tabletten
Trandate 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trandate 100 mg filmomhulde tabletten bevat 100 mg labetalolhydrochloride per tablet
Trandate 200 mg filmomhulde tabletten bevat 200 mg labetalolhydrochloride per tablet
Trandate 5 mg/ml oplossing voor injectie bevat 100 mg labetalolhydrochloride per 20 ml

Hulpstoffen met bekend effect:

Trandate 100 mg filmomhulde tabletten bevat 14,625 mg watervrij lactose, 1,15 µg natriumbenzoaat (E 211) en 17,2 µg zonnegeel FCF (E 110) per tablet.

Trandate 200 mg filmomhulde tabletten bevat 29,25 mg watervrij lactose, 2,30 µg natriumbenzoaat (E 211) en 34,4 µg zonnegeel FCF (E 110) per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Trandate 100 mg: filmomhulde tabletten.
Trandate 200 mg: filmomhulde tabletten.
Trandate 5 mg/ml oplossing voor injectie: oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trandate oplossing voor injectie:

- Ernstige hypertensie, inclusief ernstige hypertensie tijdens de zwangerschap, wanneer de bloeddruk snel onder controle moet worden gebracht
- Kan worden gebruikt om gecontroleerde hypotensie te bereiken tijdens anesthesie

Trandate tabletten:

- Lichte, matige of ernstige hypertensie
- Hypertensie tijdens de zwangerschap
- Angina pectoris met gelijktijdige hypertensie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Trandate oplossing voor injectie:

Dosering

Labetalol-injectie is bestemd voor i.v. gebruik bij gehospitaliseerde patiënten.

Volwassenen

Indicatie	Dosis
Ernstige hypertensie	Bolusinjectie: Indien een snelle daling van de bloeddruk van essentieel belang is, moet een dosis van 50 mg worden toegediend via een i.v. injectie (over een periode van ten minste 1 min.) en dit dient, zo nodig, te worden herhaald met tussenperioden van 5 min. tot een bevredigende reactie optreedt. De totale dosis mag niet hoger zijn dan 200 mg. Het maximale effect treedt doorgaans in binnen 5 min. en de werkingsduur is doorgaans ongeveer 6 uur, maar kan tot 18 uur aanhouden. Intraveneus infuus: Er moet een oplossing van 1 mg/ml van labetalol worden gebruikt, d.w.z. de inhoud van twee ampullen van 20 ml of acht ampullen van 5 ml (200 mg) verdund tot 200 ml met natriumchloride en dextrose voor injectie BP of 5 % dextrose voor intraveneus infuus BP. De infusiesnelheid moet normaal gezien ongeveer 160 mg/uur bedragen, maar kan naar goeddunken van de arts worden aangepast aan de reactie. De effectieve dosis is doorgaans 50 tot 200 mg maar de infusie moet worden voortgezet tot een bevredigende reactie optreedt en er kunnen hogere doses nodig zijn, vooral bij patiënten met een feochromocytoom. In geval van ernstige hypertensie tijdens de zwangerschap moet een langzamere en toenemende infusiesnelheid worden toegepast. De infusiesnelheid moet starten aan 20 mg/uur, daarna om de 30 min. worden verdubbeld tot een bevredigende reactie of een dosering van 160 mg/uur bereikt is.
Het bereiken van gecontroleerde hypotensie tijdens anesthesie	Om een gecontroleerde hypotensie tijdens anesthesie te bereiken, is de aanbevolen startdosis van de injectie met labetalol 10 tot 20 mg intraveneus, afhankelijk van de leeftijd en de toestand van de patiënt. Indien na 5 min. geen bevredigende hypotensie is bereikt, moeten incrementen van 5 tot 10 mg worden toegediend tot de gewenste bloeddrukwaarde is bereikt. De gemiddelde duur van hypotensie na 20 tot 25 mg labetalol is 50 min.
Hypertensie door andere oorzaken	Infusie aan een snelheid van 120-160 mg/uur tot een bevredigende reactie is bereikt. Daarna wordt de infusie gestopt. De effectieve dosis is doorgaans 50 tot 200 mg, maar hogere doses kunnen nodig zijn, vooral bij patiënten met een 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 gebruik of toediening van het geneesmiddel

Het geneesmiddel wordt altijd toegediend aan een patiënt in liggende houding op de rug of de linkerzij.

De patiënt laten overeind staan of zitten binnen 3 uur na de i.v. toediening van labetalol moet worden vermeden omdat overmatige posturale hypotensie kan optreden.

Trandate tabletten:

Dosering

Labetalol-tabletten moeten met voedsel worden ingenomen.

Volwassenen

Indicatie	Dosis
Lichte, matige of ernstige hypertensie	De behandeling moet worden gestart met 100 mg tweemaal per dag. Indien nodig moet de dosis van 100 mg tweemaal per dag worden verhoogd met tussenperioden (2 tot 14 dagen). Bij veel patiënten is de bloeddruk onder controle met 200 mg tweemaal per dag en mag er tot 800 mg per dag worden gegeven volgens een toedieningsschema van tweemaal per dag. Bij ernstige, refractaire hypertensie werden dagelijkse doses tot 2400 mg (verdeeld over 3 of 4 doses) toegediend. Gehospitaliseerde patiënten met ernstige hypertensie kunnen dagelijks dosisverhogingen krijgen. Er kunnen bijkomende hypotensieve effecten worden verwacht indien labetalol-tabletten samen met andere hypotensiva worden toegediend, bv. diuretica, methyldopa enz. Wanneer patiënten van deze middelen worden overgeschakeld, moet de vorige behandeling geleidelijk worden verlaagd. Voor langdurige controle van hypertensie na het gebruik van labetalol-injectie, moet de orale behandeling met labetalol-tabletten worden gestart aan 100 mg tweemaal per dag.
Hypertensie tijdens de zwangerschap	De initiële dosis van 100 mg tweemaal per dag kan, zo nodig, met wekelijkse intervallen worden verhoogd met 100 mg tweemaal per dag. Op basis van de ernst van de hypertensie kan een toedieningsschema van driemaal per dag nodig zijn. De totale dagelijkse dosis van 2400 mg mag niet worden overschreden
Angina pectoris met gelijktijdige hypertensie	De dosis labetalol is de dosis die nodig is om de hypertensie onder controle te houden.

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Waar het tablet van 50 mg in de handel beschikbaar is:

Voor initiatie van een antihypertensieve behandeling is de gebruikelijke startdosis 100 mg oraal tweemaal per dag. Er kan echter een initiële dosis van 50 mg tweemaal per dag worden toegediend.

Waar het tablet van 50 mg niet in de handel beschikbaar is:

Voor initiatie van een antihypertensieve behandeling is de gebruikelijke startdosis 100 mg oraal tweemaal per dag.

Een bevredigende controle van de bloeddruk kan worden bereikt met lagere onderhoudsdoses dan wat vereist is bij jongere patiënten.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie kan het nodig zijn lagere doses van de orale formulering te geven (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.3 Contra-indicaties

- Niet-selectieve bètablokkers mogen niet worden gebruikt bij patiënten met astma of een voorgeschiedenis van obstructieve aandoening van de luchtwegen.
- Labetalol-injectie en -tabletten zijn gecontra-indiceerd bij tweede- of derdegraads hartblok (behalve indien een pacemaker in situ is), cardiogene shock en andere aandoeningen die gepaard gaan met langdurige ernstige hypotensie of ernstige bradycardie.
- Ongecompenseerd hartfalen
- Onstabiele/ongecontroleerde hartinsufficiëntie
- Sick sinus syndrome (inclusief sino-atriaal blok) behalve bij een pacemaker in situ
- Prinzmetal angina
- Sinusknoopdisfunctie
- Labetalol-injectie en -tabletten zijn gecontra-indiceerd voor patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverziekte

Bij leverziekte is voorzichtigheid geboden. Er waren zeer zeldzame meldingen van ernstig hepatocellulair letsel met de behandeling met labetalol. Het leverletsel is doorgaans omkeerbaar en is opgetreden na zowel kortdurende als langdurige behandeling. Hepatische necrose, in sommige gevallen met een fatale afloop, werd echter gemeld. Bij het eerste teken of symptoom van een leverfunctiestoornis moeten de geschikte laboratoriumonderzoeken worden uitgevoerd. Indien de laboratoriumonderzoeken leverschade aantonen of indien de patiënt geelzucht heeft, moet de behandeling met labetalol worden gestopt en mag deze niet worden hernomen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer labetalol wordt gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten labetalol langzamer metaboliseren dan patiënten zonder leverstoornis. *Trandate tabletten*: Lagere doses kunnen nodig zijn (rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening en 5.2 Farmacokinetische eigenschappen; Speciale patiëntgroepen).

Nierinsufficiëntie

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

Perifere vaatziekte

Labetalol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met perifere vaatziekte omdat hun symptomen kunnen verslechteren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met perifere arteriële ziekte (syndroom van Raynaud, intermitterende claudicatie) omdat labetalol tot exacerbatie van hun symptomen kan leiden. Een alfablokker kan het ongunstige effect van bètablokkers tegenwerken.

Symptomatische bradycardie

Indien de patiënt symptomatische bradycardie krijgt, moet de dosis labetalol worden verlaagd.

Eerstegraads atrioventriculair blok

Wegens het negatieve effect van bèta-adrenoceptorblokkerende geneesmiddelen op de atrio-ventriculaire conductietijd, moet labetalol met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met eerstegraads atrioventriculair blok.

Diabetes mellitus

Voorzichtigheid is geboden bij ongecontroleerde of moeilijk te controleren diabetes mellitus. Net zoals met andere bèta-adrenoceptorblokkerende geneesmiddelen kan labetalol de symptomen van hypoglykemie (tachycardie en tremor) maskeren bij diabetische patiënten. Het hypoglykemische effect van insuline en orale hypoglykemische middelen kan door bètablokkers worden versterkt.

Thyreotoxicose

Bètablokkers kunnen de symptomen van thyreotoxicose maskeren, maar de werking van de schildklier verandert niet.

Overgevoeligheid voor bètablokkers

Risico van anafylactische reactie: Bij gebruik van bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reactie op een reeks allergenen, meer reactief zijn bij herhaalde challenge, hetzij accidentele, diagnostische, of therapeutische challenge. Dergelijke patiënten kunnen mogelijk geen respons vertonen op de gebruikelijke doses epinefrine waarmee allergische reacties worden behandeld.

Adrenaline

Indien de patiënten die labetalol krijgen een behandeling met adrenaline moeten ondergaan, dient een verlaagde dosis adrenaline te worden gebruikt omdat gelijktijdige toediening van labetalol met adrenaline tot bradycardie en hypertensie kan leiden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Onder sterke invloed van adrenaline zoals bij feochromocytoom, kan labetalol tot een paradoxale bloeddrukverhoging leiden.

Huiduitslag en/of droge ogen

Er zijn meldingen geweest van huiduitslag en/of droge ogen geassocieerd met het gebruik van bèta-adrenoceptorblokkerende geneesmiddelen. De gerapporteerde incidentie is laag en in de meeste gevallen verdwenen de symptomen wanneer de behandeling werd stopgezet. Geleidelijke stopzetting van het geneesmiddel moet worden overwogen indien er geen andere verklaring is voor een dergelijke reactie.

Intraoperatief floppy iris-syndroom

Intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS, een variant van kleine pupilsyndroom) werd tijdens staaroperaties waargenomen bij sommige patiënten die tamsulosine gebruikten of eerder hadden gebruikt. Er werden ook geïsoleerde meldingen ontvangen met andere alfa-1-blokkers en de kans op een klasse-effect kan niet worden uitgesloten. Omdat IFIS tijdens een staaroperatie tot verhoogde procedurale complicaties kan leiden, moet de oogchirurg in kennis worden gesteld welke patiënten huidige of voormalige gebruikers van alfa-1-blokkers zijn.

Hartfalen of slechte linkerventriculaire functie

Er moet bijzondere zorg aan de dag worden gelegd met patiënten die aan hartfalen of slechte linkerventriculaire systolische functie leiden. Labetalol is gecontra-indiceerd bij ongecontroleerd hartfalen, maar mag met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die goed onder controle en zonder symptomen zijn. Hartfalen moet vóór gebruik van labetalol onder controle zijn met de geschikte behandeling.

Het gebruik van bètablokkers houdt een risico in op inductie of exacerbatie van hartfalen of obstructieve longziekte. Bij hartfalen moet de contractiliteit van de hartspier worden gehandhaafd en moet het falen worden gecompenseerd. Patiënten met verminderde contractiliteit, vooral ouderen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van hartfalen.

Het wordt sterk aanbevolen de behandeling met Trandate niet plotseling te stoppen, vooral bij patiënten met hartfalen en patiënten met angina pectoris (risico van exacerbatie van angina pectoris, myocardinfarct en ventriculaire fibrillatie).

Inhalatie-anesthetica

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met inhalatie-anesthetica (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Labetalol hoeft niet te worden gestopt vóór de anesthesie, maar de patiënten moeten i.v. atropine krijgen vóór de inductie. Labetalol kan de hypotensieve effecten van volatiele anesthetica verhogen.

Metabole acidose en feochromocytoom

Voorzichtigheid is geboden in gevallen van metabole acidose en feochromocytoom. Bij patiënten met een feochromocytoom mag labetalol alleen worden toegediend nadat een adequate alfa-blokkade is bereikt.

Calciumantagonisten

Voorzichtigheid is geboden indien labetalol gelijktijdig met calciumantagonisten wordt gebruikt, in het bijzonder de “calciuminstroomblokkerende middelen”, die een negatieve invloed hebben op de contractiliteit en op de AV-conductie.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van adrenaline, verapamil of antiaritmica van klasse I (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Bètablokkers hebben een negatief inotroop effect, maar hebben geen invloed op het positieve inotroop effect van vingerhoedskruid.

Trandate oplossing voor injectie:

Plotse bloeding

Tijdens de anesthesie kan labetalol de compenserende fysiologische reacties van plotse bloeding (tachycardie en vasoconstrictie) maskeren. Daarom moet bijzondere aandacht worden besteed aan bloedverlies en moet het bloedvolume worden gehandhaafd.

Toediening

Het is wenselijk de bloeddruk en de hartslag onder toezicht te houden na de injectie en tijdens de infusie. Bij de meeste patiënten is er een kleine vertraging van de hartslag. Ernstige bradycardie komt zelden voor, maar kan onder controle worden gebracht met een intraveneuze injectie met 1 tot 2 mg atropine.

De ademhaling moet onder toezicht blijven, vooral bij patiënten met een gekende stoornis.

Wanneer de bloeddruk adequaat verlaagd is met een bolusinjectie of infuus, moet een onderhoudsbehandeling met labetalol-tabletten worden begonnen aan een startdosis van 100 mg tweemaal per dag.

De injectie met labetalol werd toegediend aan patiënten met ongecontroleerde hypertensie die reeds andere hypotensiva kregen, waaronder bètablokkers, zonder negatieve effecten.

Waarschuwingen voor hulpstoffen

Natrium: Trandate 5 mg/ml oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is

Trandate tabletten:

Ischemische hartziekte

Patiënten, in het bijzonder patiënten met ischemische hartziekte, mogen de behandeling met labetalol niet plots onderbreken/stopzetten. Stopzetting bij patiënten met ischemische hartziekte moet geleidelijk gebeuren, zo mogelijk over een periode van 7-10 dagen.

Waarschuwingen voor hulpstoffen

Lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen Trandate 100 mg en 200 mg tabletten niet te gebruiken.

Zonnegeel FCF (E 110): Trandate 100 mg en 200 mg tabletten bevatten de kleurstof zonnegeel FCF (E 110). Kan allergische reacties veroorzaken.

Natrium benzoate (E 211): Trandate 100 mg tabletten bevatten 1,15 µg benzoaatzout in elke tablet.

Trandate 200 mg tabletten bevatten 2,30 µg benzoaatzout in elke tablet.

Benzoaatzout kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Natrium: Trandate 100 mg en 200 mg tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het hypotensieve effect van labetalol kan verminderd zijn wanneer het wordt gebruikt in combinatie met prostaglandinesynthetaseremmers (NSAID's). Dosisaanpassingen kunnen daarom nodig zijn. Bijkomende synergie kan optreden met andere antihypertensieve middelen.

Labetalol fluoresceert in alkalische oplossingen met een excitatiegolflengte van 334 nanometer en een fluorescentiegolflengte van 412 nanomete. Daarom kan het de assays verstoren van bepaalde fluorescerende stoffen, waaronder catecholaminen.

De aanwezigheid van metaboliëten van labetalol in de urine kan tot vals-verhoogde waarden van urinaire catecholaminen, metanefrine, normetanefrine en vanillylmandelzuur (vanillylmandelic acid, VMA) leiden wanneer de meting met fluorimetrische of fotometrische methoden gebeurt. Bij de

screening van patiënten met een vermoedelijk feochromocytoom die met labetalolhydrochloride worden behandeld, moet een specifieke methode, zoals hoge prestatie vloeistofchromatografie assay met vaste-fase-extractie worden gebruikt om de catecholaminewaarden te bepalen.

Van labetalol is gebleken dat het de opname van radio-isotopen van metaïodobenzylguanidine (MIBG) vermindert. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van resultaten van MIBG-scintigrafie.

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

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van labetalol met antiaritmica van klasse I of calciumblokkers van het type verapamil.

Verhoogd risico op myocarddepressie in combinatie met antiaritmica van klasse I (bv. disopyramide en kinidine) en amiodaron (aritmica van klasse III).

Er bestaat een risico op duidelijke bradycardie en hypotensie in combinatie met calciumantagonisten met negatief inotroop effect (bv. verapamil, diltiazem), vooral bij patiënten met een verminderde ventriculaire functie en/of conductiestoornissen. Bij overschakeling van een calciumantagonist op een bètablokker of omgekeerd, mag geen nieuwe intraveneuze behandeling worden geïnitieerd binnen minstens 48 uur na stopzetting van de eerdere behandeling.

Gelijktijdige behandeling met calciumantagonisten die dihydropyridinederivaten zijn (bv. nifedipine), kunnen het risico op hypotensie verhogen en kunnen tot hartfalen leiden bij patiënten met latente hartinsufficiëntie. Digitalis-glycosiden (vingerhoedskruid) in combinatie met bètablokkers kunnen de atrioventriculaire conductietijd verhogen. Labetalol kan het digoxine-effect van een verlaagde ventriculaire frequentie versterken.

Bètablokkers, in het bijzonder niet-selectieve bètablokkers, kunnen het risico van hypoglykemie bij diabetische patiënten verhogen, de symptomen van hypoglykemie zoals tachycardie en tremor maskeren en de normalisering van de bloedsuiker na een insulinegeïnduceerde hypoglykemie vertragen. Dosisaanpassingen van orale antidiabetica en insuline kunnen nodig zijn.

Voorzichtigheid moet aan de dag worden gelegd bij volledige verdoving van patiënten die bètablokkers gebruiken. Bètablokkers verlagen het risico op aritmieën tijdens anesthesie, maar kunnen tot vermindering van de reflectorische tachycardie leiden en het risico op hypotensie tijdens de anesthesie verhogen. Als anestheticum moet een middel met een zo laag mogelijke graad van negatief inotropie effect worden gebruikt. De hartfunctie moet onder nauw toezicht blijven en bradycardie door vagale dominantie moet worden gecorrigeerd met intraveneuze toediening van atropine, 1-2 mg intraveneus (wordt gestopt vóór de operatie, zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Voor stopzetting bij patiënten die zowel bètablokkers als clonidine gebruiken, moet de geleidelijke stopzetting van de bètablokker meerdere dagen vóór de stopzetting van clonidine plaatsvinden. Zo wordt de kans op een terug opverende hypertensieve crisis als gevolg van de stopzetting van clonidine beperkt. Evenzo is het belangrijk, wanneer wordt overgeschakeld van clonidine op een bètablokker, om clonidine geleidelijk te stoppen, en de behandeling met de bètablokker meerdere dagen na de stopzetting van clonidine te starten.

Gelijktijdig gebruik met cholinesteraseremmers kan het risico op bradycardie verhogen.

Gelijktijdige behandeling met alfa-stimulerende adrenergica (bv. fenylpropanolamine en adrenaline) kan het risico op verhoogde bloeddruk doen toenemen, terwijl gelijktijdige behandeling met bèta-stimulerende adrenergica tot een onderling verminderd effect kan leiden (antidotum-effect).

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

Van labetalol is gebleken dat het de biologische beschikbaarheid van imipramine met meer dan 50 % verhoogt door remming van zijn 2-hydroxylatie. Labetalol in combinatie met imipramine kan het effect van imipramine en gelijktijdig gebruikte tricyclische antidepressiva verhogen. Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan de incidentie van tremor verhogen.

Trandate oplossing voor injectie:

Labetalol kan de hypotensieve effecten van volatiele anesthetica verhogen.

Trandate tabletten:

Cimetidine kan de biologische beschikbaarheid van labetalol verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij orale toediening van labetalol. Versterkte bloeddruk daling kan optreden bij gelijktijdig gebruik van bv. nitraten, antipsychotica (fentiazinederivaten zoals chloorpromazine) en andere antipsychotica, antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Afgaande op ervaring met mensen veroorzaakt labetalol geen aangeboren afwijkingen wanneer labetalol tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Dieronderzoek heeft geen teratogeniciteit aangetoond. Er werd echter wel toxiciteit voor de embryonale-foetale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3). Door de farmacologische werking van alfa- en bèta-adrenoceptorblokkade moet rekening worden gehouden met negatieve effecten op de foetus en neonaten bij gebruik in de latere stadia van de zwangerschap (bradycardie, hypotensie, respiratoire depressie, hypoglykemie) omdat labetalol de placentabarrière passeert. Er is 24-48 uur na de geboorte nauwgezette controle vereist. Bètablokkers kunnen de uteriene bloedstroom verminderen.

Labetalol mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien de voordelen voor de moeder opwegen tegen het risico voor de foetus.

Borstvoeding

Labetalol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk (ongeveer 0,004 – 0,07 % van de maternale dosis). Tepelpijn en het fenomeen van Raynaud van de tepel zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Labetalol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Trandate oplossing voor injectie:

Geen gemeenschappelijke informatie.

Trandate tabletten:

Er is weinig kans dat het gebruik van labetalol bij de patiënten tot een verminderde rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen zou leiden. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waargenomen met labetalol-tabletten uit post-marketingverslagen zijn: congestief hartfalen, posturale hypotensie, overgevoeligheid, lichenoides uitslag, geneesmiddelenkoorts, verhoogde leverfunctietest, mictieproblemen, duizeligheid, hoofdpijn, een tintelend gevoel in de hoofdhuid, wazig zicht, neusverstopping, misselijkheid, erectiele disfunctie en ejaculatiefalen.

De meest voorkomende bijwerkingen waargenomen met labetalol-injectie uit post-marketingverslagen zijn: congestief hartfalen, posturale hypotensie, overgevoeligheid, geneesmiddelenkoorts, verhoogde leverfunctietests, neusverstopping en erectiele disfunctie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende conventie wordt toegepast voor de rangschikking van frequentie:

Zeer vaak $\geq 1/10$

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

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

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

Zeer zelden $< 1/10.000$

Bijwerkingen aangeduid met een hekje (#) zijn doorgaans van voorbijgaande aard en treden op tijdens de eerste weken van de behandeling.

Trandate oplossing voor injectie:

Lichaamstelsel		Bijwerkingen
Immuunstelselaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, geneesmiddelenkoorts
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Frequentie niet bekend	Hyperkaliëmie*
Hartaandoeningen	Vaak	Congestief hartfalen
	Zelden	Bradycardie
	Zeer zelden	Hartblok
Bloedvataandoeningen	Vaak	#Posturale hypotensie
	Zeer zelden	Exacerbatie van de symptomen van het syndroom van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	#Neusverstopping
	Soms	Bronchospasme
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde leverfunctietests
	Zeer zelden	Hepatitis, hepatocellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatische necrose
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiele disfunctie
	Frequentie niet bekend	Tepelpijn, het fenomeen van Raynaud van de tepel

*Vooral bij patiënten met mogelijk een verminderde renale excretie van kalium

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Immuunstelselaandoeningen:

Gemelde overgevoelighedsreacties zijn: huiduitslag, pruritus, dyspneu en, in zeer zeldzame gevallen, geneesmiddelenkoorts of angio-oedeem

Bloedvataandoeningen:

Uitgesproken posturale hypotensie kan optreden indien de patiënten wordt toegestaan overeind te gaan staan of zitten binnen 3 uur na een injectie met labetalol te hebben gekregen.

Lever- en galaandoeningen

De tekenen en symptomen van lever- en galaandoeningen zijn doorgaans omkeerbaar na stopzetting van het geneesmiddel.

Trandate tabletten:

Lichaamstelsel		Bijwerkingen
Immuunstelselaandoeningen	Zeer vaak	Positieve antinucleaire antilichamen niet-geassocieerd met de ziekte
	Vaak	Overgevoeligheid, lichenoïde uitslag, geneesmiddelenkoorts
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Frequentie niet bekend	Hyperkaliëmie*
Psychische stoornissen	Soms	#Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	#Duizeligheid, #hoofdpijn, #tintelend gevoel in de hoofdhuid
	Zeer zelden	Tremor bij de behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zicht
	Zeer zelden	Oogirritatie
Hartaandoeningen	Vaak	Congestief hartfalen
	Zelden	Bradycardie
	Zeer zelden	Hartblok
Bloedvataandoeningen	Vaak	#Posturale hypotensie
	Zeer zelden	Exacerbatie van de symptomen van het syndroom van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	#Neusverstopping
	Soms	Bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Braken, epigastrische pijn
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde leverfunctietests
	Zeer zelden	Hepatitis, hepatocellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatische necrose
Huid- onderhuidaandoeningen en	Soms	#Zweten
Skeletspierstelsel- bindweefsel- en	Soms	Krampen
	Zeer zelden	Toxische myopathie, systemische lupus erythematosus
Nier- urinewegaandoeningen en	Vaak	Mictieproblemen
	Zeer zelden	Acute urineretentie
Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen en	Vaak	Erectiele disfunctie, ejaculatiefalen
	Frequentie niet	Tepelpijn, het fenomeen van Raynaud van de tepel

	bekend	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	#Vermoeidheid, #lethargie
	Zeer zelden	#Enkeloedeem

*Vooral bij patiënten met mogelijk een verminderde renale excretie van kalium

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Immuunstelselaandoeningen

Gemelde overgevoeligheidsreacties zijn: huiduitslag (inclusief omkeerbare lichenoïde uitslag), pruritus, dyspneu en, in zeer zeldzame gevallen, geneesmiddelenkoorts of angio-oedeem.

Bloedvataandoeningen

Posturale hypotensie komt vaker voor bij zeer hoge doses of wanneer de initiële dosis te hoog is of de doses te snel worden verhoogd.

Lever- en galaandoeningen

De tekenen en symptomen van lever- en galaandoeningen zijn doorgaans omkeerbaar na stopzetting van het geneesmiddel.

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Diepgaande cardiovasculaire effecten kunnen worden verwacht, bv. overmatige, met de houding gerelateerde hypotensie en soms bradycardie. Oligurisch nierfalen werd gemeld na massieve overdosering met oraal labetalol. In één geval was nierfalen mogelijk verergerd door het gebruik van dopamine voor verhoging van de bloeddruk.

Behandeling

De patiënten moeten op de rug liggen met de benen hoger.

Parenterale adrenerge/anticholinerge behandeling moet worden toegediend voor zover dit nodig is voor een betere bloedsomloop.

Hemodialyse verwijdert minder dan 1 % labetalolhydrochloride uit de bloedsomloop.

Het verdere beheer is zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door het nationale antigifcentrum, waar beschikbaar.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Alfa- en bètablokkers, ATC-code: C07AG01

Werkingsmechanisme

Labetalol doet de bloeddruk dalen door de perifere arteriële alfa-adrenoceptoren te blokkeren, en zo de perifere weerstand te verminderen, en beschermt door gelijktijdige bètablokkade het hart tegen de reflex sympathetic drive die anders zou optreden.

Farmacodynamische effecten

Het hartminuutvolume is niet significant verminderd in rust of na matige inspanning. Verhogingen in de systolische bloeddruk tijdens inspanning zijn verminderd, maar overeenstemmende veranderingen in de diastolische druk zijn in wezen normaal. Al deze effecten zullen naar verwachting voordeel brengen voor hypertensieve patiënten.

Trandate tabletten:

Bij patiënten met gelijktijdige angina pectoris en hypertensie doet de verminderde perifere weerstand de nabelasting voor het hart en de nood aan zuurstof dalen. Al deze effecten zullen naar verwachting voordeel brengen voor hypertensieve patiënten en voor patiënten met gelijktijdige angina pectoris.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Trandate tabletten:

De chemische samenstelling van labetalol bestaat uit vier stereo-isomeren met verschillende farmacodynamische effecten. Labetalol wordt snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en piekplasmaconcentraties verschijnen 1 tot 2 uur na orale toediening. Er is een belangrijk first-pass-metabolisme dat tot een biologische beschikbaarheid van ongeveer 25 % leidt, maar er is een aanzienlijke variatie. De biologische beschikbaarheid van labetalol is verhoogd bij oudere patiënten.

Distributie

Ongeveer 50 % van labetalol in het bloed is eiwitgebonden. In dierstudies passeerden slechts verwaarloosbare hoeveelheden labetalol de bloed-hersenbarrière. Labetalol passeert de placentabarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie

Labetalol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via conjugatie tot inactieve glucuronidemetabolieten.

Eliminatie

De glucuronidemetabolieten worden zowel in de urine als via de gal uitgescheiden, in de feces. Minder dan 5 % van de dosis labetalol wordt onveranderd uitgescheiden in de urine en gal. De plasma-halfwaardetijd van labetalol is ongeveer 4 uur.

Speciale patiëntgroepen

Leverfunctiestoornis

Labetalol ondergaat bij orale toediening een belangrijk maar variabel first-pass-metabolisme. In een studie met 10 patiënten met histologisch bewezen cirrose was de blootstelling aan oraal labetalol

ongeveer drievoudig verhoogd in vergelijking met gezonde controlepersonen. De variabiliteit tussen proefpersonen was hoog, zowel bij de patiënten als bij de controlepersonen (ongeveer 2,5-voudig). Patiënten met een leverfunctiestoornis moeten mogelijk lagere orale doses labetalol krijgen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening en rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Klinische studies

Geen tekst.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese, mutagenese en teratogenese

Er werd geen bewijs voor mutageen potentieel opgeleverd door *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken.

Labetalol vertoonde geen bewijzen voor carcinogeniciteit in langdurige onderzoeken met muizen en ratten.

Er werd geen teratogeniciteit waargenomen bij ratten en konijnen bij orale doses die respectievelijk 6 en 4 maal hoger waren dan de aanbevolen menselijke dosis. Er werden verhoogde foetale resorpties waargenomen bij beide diersoorten bij doses die de maximale aanbevolen menselijke dosis benaderden. Een teratologiestudie uitgevoerd bij ratten met intraveneuze doses die 1,7 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen menselijke dosis, bracht geen bewijs van met het geneesmiddel gerelateerde schade voor de foetus aan het licht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trandate 100 mg en Trandate 200 mg filmomhulde tabletten:

Watervrije lactose
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Opadry/Orange
Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Natriumbenzoaat
Zonnegeel FCF (E 110)

Trandate 5 mg/ml oplossing voor injectie:

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Trandate oplossing voor injectie is niet verenigbaar met natriumbicarbonaat voor injectie 4,2 % w/v.

6.3 Houdbaarheid

Trandate 100 mg filmomhulde tabletten: 2 jaar.
Trandate 200 mg filmomhulde tabletten: 2 jaar.
Trandate 5 mg/ml oplossing voor injectie: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Trandate filmomhulde tabletten:

Bewaren beneden 25°C.

Trandate oplossing voor injectie:

Bewaren beneden 25°C en ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trandate 100 mg filmomhulde tabletten: 75 tabletten in een fles.

Trandate 200 mg filmomhulde tabletten: 75 tabletten in een fles.

Trandate 5 mg/ml oplossing voor injectie: 5 ampullen van 20 ml in neutraal glas, elke ampul bevat 100 mg labetalolhydrochloride (5 mg/ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Trandate oplossing voor injectie:

Verdun 2 ampullen van 20 ml labetalol in 160 ml van een dextrose- en natriumchloride-oplossing of in een 5 % dextroseoplossing. De verkregen 200 ml oplossing bevat 1 mg/ml Trandate

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(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TRANDATE 100 mg filmomhulde tabletten	BE111054
TRANDATE 200 mg filmomhulde tabletten	BE111045
TRANDATE 5 mg/ml oplossing voor injectie	BE114843

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

Trandate 100 mg en 200 mg filmomhulde tabletten:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 1978

Datum van laatste verlenging: 23 december 2002

Trandate 5 mg/ml oplossing voor injectie:

Datum van eerste verlening van de vergunning 01 april 1980

Datum van laatste verlenging 23 december 2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 02/2026