

Trandate

R EF

Aspen Nordic

Injektionsvätska, lösning 5 mg/ml
(klar, färglös vätska)

Blodtryckssänkande medel

Aktiv substans:

Labetalol

ATC-kod:

C07AG01

Läkemedel från Aspen Nordic omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2015-04-16.

Indikationer

- Svår hypertoni, inklusive svår graviditetsrelaterad hypertoni när det är nödvändigt att snabbt uppnå kontroll på blodtrycket
- Kan användas för att uppnå kontrollerad hypotoni under narkos

Kontraindikationer

- Icke-selektiva betablockerare ska inte användas hos patienter med astma eller anamnes på obstruktiv luftvägssjukdom.
- Labetalolinjektion och -tabletter är kontraindicerade vid andra eller tredje gradens hjärtblock (såvida inte pacemaker finns in situ), kardiogen chock och andra tillstånd förknippade med svår och långvarig hypotoni eller svår bradykardi
- Okompenserad hjärtsvikt
- Instabil/okontrollerad hjärtinsufficiens
- Sjuk sinusknuta (inklusive sinoatrialt block) såvida inte pacemaker finns in situ
- Prinzmetalangina
- Sinusnoddysfunktion
- Labetalolinjektion och -tabletter är kontraindicerade för patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Dosering

Dosering

Labetalol för injektion är avsett för intravenös användning hos patienter inlagda på sjukhus.

Populationer

- Vuxna:

Indikation	Dosering
Svår hypertoni	Bolusinjektion: Om det är nödvändigt att sänka blodtrycket snabbt ska en dos på 50 mg ges genom intravenös injektion (under ca 1 minut) och, om nödvändigt, upprepas med 5-minutersintervaller tills ett

tillfredsställande svar erhålls.
Totaldosen ska inte överstiga
200 mg.

Maximal effekt uppnås vanligtvis
inom 5 minuter och effekten
varar i ungefär 6 timmar, men
kan vara så länge som 18
timmar.

Intravenös infusion:

En lösning med 1 mg/ml labetalol
bör användas, dvs. innehållet i
två 20 ml ampuller (200 mg)
utspädd till 200 ml med
intravenös 5 % glukosinfusion.
Infusionstakten ska vanligtvis
vara omkring 160 mg/h men den
kan justeras baserat på svaret
och enligt läkarens bedömning.
Den effektiva dosen är vanligtvis
50 till 200 mg men infusionen
ska fortsätta tills ett
tillfredsställande svar erhålls och
högre doser kan behövas,
särskilt hos patienter med
feokromocytom.

Vid svår graviditetsrelaterad
hypertoni ska en långsammare
och ökande infusionstakt
användas. Infusionstakten ska
starta på 20 mg/h och dubbleras

	<p>var 30:e min tills ett tillfredsställande svar erhålls eller en dosering på 160 mg/h uppnåtts.</p>
<p>Uppnå kontrollerad hypotoni under narkos</p>	<p>För att uppnå kontrollerad hypotoni under narkos är den rekommenderade startdosen av labetalol för injektion 10 till 20 mg intravenöst beroende på patientens ålder och tillstånd. Om tillfredsställande hypotoni inte uppnås efter 5 min kan ökning med 5 till 10 mg ges tills den önskade blodtrycksnivån uppnås. Hypotonin efter 20 till 25 mg labetalol varar i genomsnitt i 50 minuter.</p>
<p>Hypertoni av andra orsaker</p>	<p>Infundera med en takt på 120–160 mg/h tills ett tillfredsställande svar erhålls och stoppa sedan infusionen. Den effektiva dosen är vanligtvis 50 till 200 mg men högre doser kan behövas, särskilt hos patienter med feokromocytom.</p>

- **Pediatrik population:**

Säkerhet och effekt för labetalol för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

Patienter ska alltid ges läkemedlet i ryggläge eller liggande på vänster sida.

Undvik att resa patienten till upprätt läge inom 3 timmar efter intravenös administrering av labetalol eftersom kraftig postural hypotoni kan inträffa.

Varningar och försiktighet

Leversjukdom

Försiktighet ska iakttas vid leversjukdom. Mycket sällsynta rapporter om svår hepatocellulär skada vid labetalolbehandling har förekommit. Leverskadan är vanligen reversibel och har inträffat både efter korttids- och långtidsbehandling. Levernekros, i vissa fall med dödlig utgång, har dock rapporterats.

Laboratorieundersökningar ska göras vid första tecken eller symtom på leverdysfunktion. Om laboratorieresultat visar på leverskada eller om patienten har tecken på gulsot ska labetalolbehandlingen avbrytas och inte återupptas.

Särskild försiktighet ska iakttas när labetalol används till patienter med nedsatt leverfunktion eftersom dessa metaboliserar labetalol långsammare än patienter utan nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas när labetalol används för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR = 15-29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Perifer vaskulär sjukdom

Labetalol ska användas med försiktighet till patienter med perifer vaskulär sjukdom eftersom deras symtom kan förvärras.

Försiktighet tillråds för patienter med perifer artärsjukdom

(Raynauds syndrom, claudicatio intermittens) eftersom labetalol kan förvärra deras symtom. Alfablockerare kan motverka den önskade effekten av betablockerare.

Symtomatisk bradykardi

Om patienten utvecklar symtomatisk bradykardi ska labetaloldosen minskas.

Första gradens atrioventrikulärt block

Med tanke på den negativa effekten av beta-adrenoceptorblockerande läkemedel på den atrioventrikulära överledningstiden ska labetalol administreras med försiktighet till patienter med första gradens atrioventrikulärt block.

Diabetes mellitus

Försiktighet ska iakttas vid okontrollerad eller svårkontrollerad diabetes mellitus. Liksom med andra beta-adrenoceptorblockerande läkemedel kan labetalol dölja symtomen på hypoglykemi (takykardi och tremor) hos diabetespatienter. Den hypoglykemiska effekten av insulin och orala hypoglykemiska medel kan förstärkas av betablockerare.

Tyreotoxikos

Betablockerare kan dölja symtomen på tyreotoxikos men sköldkörtelfunktionen förändras inte.

Överkänslighet mot betablockerare

Risk för anafylaktisk reaktion: När patienter med en anamnes med svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener använder betablockerare kan de bli mer reaktiva för upprepad provokation, oavsett om den sker oavsiktligt, diagnostiskt eller i behandlingssyfte. Dessa patienter svarar eventuellt inte på de vanliga doserna epinefrin som används för att behandla en allergisk reaktion.

Adrenalin

Om patienter som får labetalol behöver adrenalinbehandling ska en reducerad adrenalindos användas eftersom samtidig administrering med labetalol och adrenalin kan medföra bradykardi och hypertoni (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Vid kraftigt förhöjd halt adrenalin i blodet som vid feokromocytom kan labetalol orsaka en paradoxal blodtryckshöjning.

Hudutslag och/eller torra ögon

Hudutslag och/eller torra ögon i samband med användning av beta-adrenoceptorblockerande läkemedel har rapporterats. Den rapporterade förekomsten är liten och i de flesta fall klingade symtomen av när behandlingen sattes ut. Gradvist utsättande av läkemedlet ska övervägas om en sådan reaktion inte kan förklaras på annat sätt.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Uppkomsten av intraoperative floppy iris syndrome (IFIS, en variant av liten pupill-syndrom) har observerats i samband med kataraktkirurgi hos en del patienter som behandlas med, eller tidigare har behandlats med, tamsulosin. Enstaka rapporter har också mottagits rörande andra alfa-1-blockerare och risken för läkemedelsklassseffekt kan inte uteslutas. Eftersom IFIS kan medföra ökad förekomst av komplikationer vid kataraktoperation ska ögonkirurgen informeras före ingreppet om aktuell eller tidigare användning av alfa-1-blockerare.

Hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarmfunktion

Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med hjärtsvikt eller nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion. Labetalol är kontraindicerat vid okontrollerad hjärtsvikt men kan användas med försiktighet till patienter som är väl kontrollerade och symptomfria. Hjärtsvikt ska kontrolleras med adekvat behandling innan labetalol används.

Användning av betablockerare pekar på risk för uppkomst av eller förvärrad hjärtsvikt eller obstruktiv lungsjukdom. Vid hjärtsvikt ska hjärtmuskelnns sammandragningsförmåga upprätthållas och svikten kompenseras. Patienter med reducerad sammandragningsförmåga, särskilt äldre, ska övervakas regelbundet med avseende på uppkommande hjärtsvikt.

Det rekommenderas med eftertryck att behandling med Trandate inte avbryts abrupt, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och patienter med angina pectoris (risk för förvärrad angina, hjärtinfarkt och ventrikelflimmer).

Inhalerade anestetika

Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med inhalerade anestetika (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner). Behandling med labetalol behöver inte avbrytas före anestesi men patienten bör få atropin intravenöst innan anestesibehandlingen påbörjas. Labetalol kan förstärka de hypotensiva effekterna av flyktiga anestetika.

Metabolisk acidosis och feokromocytom

Försiktighet ska iakttas vid metabolisk acidosis och feokromocytom. Hos patienter med feokromocytom ska labetalol endast administreras efter att adekvat alfablockad uppnåtts.

Kalciumantagonister

Försiktighet ska iakttas om labetalol används samtidigt som kalciumantagonister, särskilt kalciumflödeshämmare, som påverkar sammandragningsförmågan och AV-överledningen negativt.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av adrenalin, verapamil eller klass I-antiarytmika (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Betablockerare har negativ inotrop effekt men påverkar inte den positiva inotropa effekten av digitalis.

Plötslig blödning

Under narkos kan labetalol maskera de kompenserande fysiologiska svaren vid plötslig blödning (takykardi och vasokonstriktion). Blodförlust och den upprätthållna blodvolymen måste därför övervakas noga.

Administrering

Övervakning av blodtrycket och hjärtfrekvensen efter injiceringen och under infusionen rekommenderas. De flesta patienterna får en liten sänkning av hjärtfrekvensen. Allvarlig bradykardi är ovanligt men kan kontrolleras genom att injicera atropin, 1 till 2 mg intravenöst.

Andningsfunktionen ska övervakas, särskilt hos patienter med känd nedsatt funktion.

När blodtrycket har sänkts till en adekvat nivå genom bolusinjektion eller infusion ska behandlingen ersättas med underhållsterapi med labetaloltabletter med en startdos på 100 mg två gånger om dagen.

Labetalol för injektion har administrerats till patienter med okontrollerad hypertoni som redan får andra blodtryckssänkande medel, inklusive betablockerare, utan biverkningar.

Interaktioner

Den hypotensiva effekten av labetalol kan reduceras när det används i kombination med prostaglandinsyntetashämmare (NSAID). Dosjusteringar kan därför behöva göras. Ytterligare interaktioner kan inträffa med andra blodtryckssänkande medel.

Labetalol fluorescerar i alkaliska lösningar med en excitationsvåglängd på 334 nanometer och en fluorescensvåglängd på 412 nanometer och kan därför interagera med analyser av vissa fluorescerande substanser, inklusive katekolaminer.

Förekomsten av labetalolmetaboliter i urinen kan visa på falskt förhöjda nivåer eller urinkatekolaminer, metanefrin, normetanefrin

och vanillylmandelsyra (vanillylmandelic acid, VMA) när de uppmätts med fluorimetriska eller fotometriska metoder. När patienter med misstänkt feokromocytom och som behandlas med labetalolhydroklorid screenas bör en specifik metod som till exempel högupplösande vätskekromatografi med fastfasextraktion användas för bestämning av katekolaminnivåer.

Labetalol har visats reducera upptaget av radioisotoper av metajodobensylguanidin (metaiodobenzylguanidine, MIBG). Noggrannhet ska därför iakttas vid tolkning av resultaten från MIBG-scintigrafi.

Samtidig administrering av labetalol och adrenalin kan medföra bradykardi och hypertoni (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Försiktighet ska iakttas om labetalol används samtidigt som antingen klass I-antiarytmika eller kalciumantagonister av typen verapamil.

Förhöjd risk för myokarddepression i kombination med klass I-antiarytmika (t.ex. disopyramid och kinidin) och amiodaron (klass II-antiarytmika).

Risk för uttalad bradykardi och hypotoni i kombination med kalciumantagonister med negativ inotrop effekt (t.ex. verapamil, diltiazem). Särskilt för patienter med nedsatt ventrikulär funktion och/eller störningar i överledningen. Vid övergång från en kalciumantagonist till en betablockerare eller vice versa ska ny intravenös behandling inte sättas in förrän minst 48 timmar efter att den föregående behandlingen satts ut.

Samtidig behandling med kalciumantagonister som är dihydropyridinderivat (t.ex. nifedipin) kan öka risken för hypotoni och kan medföra hjärtsvikt hos patienter med latent hjärtinsufficiens. Digitalisglykosider i kombination med betablockerare kan förlänga den atrioventrikulära

överledningstiden. Labetalol kan förstärka digoxinets effekt när det gäller att reducera ventrikulär frekvens.

Betablockerare, särskilt icke-selektiva betablockerare, kan öka risken för hypoglykemi hos diabetespatienter och dölja symtomen på hypoglykemi, t.ex. takykardi och tremor, och fördröja normaliseringen av blodsockret efter insulininducerad hypoglykemi. Dosjusteringar av orala antidiabetesläkemedel och insulin kan behöva göras.

Försiktighet ska iakttas i samband med allmän anestesi till patienter som använder betablockerare. Betablockerare minskar risken för arytmier under anestesi men kan medföra sänkning av reflektorisk takykardi och öka risken för hypotoni under anestesi. Ett medel med så låg negativ inotrop effekt som möjligt ska användas för anestesi. Hjärtfunktionen måste övervakas noggrant och bradykardi på grund av vagal dominans ska korrigeras med intravenös administrering av atropin, 1-2 mg intravenöst (utsättning före kirurgi, se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt).

När det gäller utsättning av betablockerare och klonidin hos patienter som använder bägge medlen måste gradvis utsättning av betablockeraren göras flera dagar innan klonidin sätts ut. Skälet är att minska den potentiellt återkommande hypertensiva krisen som är en följd av att klonidin sätts ut. När man byter från klonidin till en betablockerare är det därför viktigt att sätta ut klonidin gradvis och påbörja behandling med betablockeraren flera dagar efter att klonidin har satts ut.

Samtidig behandling med kolinesterashämmare kan öka risken för bradykardi.

Samtidig behandling med alfastimulerande adrenergika kan öka risken för förhöjt blodtryck (t.ex. fenylpropanolamin och adrenalin), medan samtidig behandling med betastimulerande adrenergika resulterar i en ömsesidigt reducerad effekt (antidoteffekt).

Samtidig användning av ergotaminderivat kan öka risken för vasospastiska reaktioner hos en del patienter.

Labetalol har visats öka biotillgängligheten för imipramin med mer än 50 % beroende på hämningen av dess 2-hydroxylering.

Labetalol i kombination med imipramin kan öka effekten av imipramin. Samtidig användning av tricykliska antidepressiva medel kan öka förekomsten av tremor.

Labetalol kan förstärka den hypotensiva effekten hos lättflyktiga anestetika.

Förbättrad blodtryckssänkning kan förekomma vid samtidig användning av t.ex. nitrater, antipsykotiska medel (fentiazinderivat som till exempel kloropromazin) och andra antipsykotiska och antidepressiva medel.

Graviditet

Kategori C.

Utifrån erfarenhet av graviditet hos människa förväntas labetalol inte öka risken för fosterskador. Djurstudier tyder inte på teratogenicitet. Fosterutvecklingstoxiska effekter har dock noterats (se avsnitt 5.3). Beroende på den farmakologiska verkningsmekanismen för alfa- och beta-adrenoceptorblockad och när dessa används under senare delen av graviditeten bör biverkningar för fostret och det nyfödda barnet beaktas (bradykardi, hypotoni, andningsdepression, hypoglykemi), då labetalol passerar över placenta. Betablockerare kan minska blodflödet i uterus.

Labetalol ska endast användas under graviditeten om fördelarna för modern uppväger riskerna för fostret.

Amning

Grupp III.

Labetalol utsöndras i bröstmjölken i små mängder (ungefär 0,004–0,07 % av moderns dos). Inga biverkningar har hittills rapporterats. Försiktighet ska iakttas när labetalol administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Det föreligger inga uppgifter om labetalols effekt på fertilitet.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som observerats med labetalol för injektion och som samlats in från rapporter efter godkännande för försäljning omfattar: hjärtsvikt, postural hypotoni, överkänslighet, läkemedelsfeber, höjda leverfunktionstester, nästäppa och erektil dysfunktion.

Tabulerad förteckning över biverkningar

Följande konvention har använts för att klassificera frekvensen:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

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

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$

Biverkningar som markerats med # är vanligen övergående och inträffar under de första få veckorna av behandlingen.

Organsystem		Biverkningar
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, läkemedelsfeber
Hjärtat	Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Hjärtsvikt Bradykardi Hjärtblock
Blodkärl	Vanliga Mycket sällsynta	#Postural hypotoni Förvärrade symtom på Raynauds syndrom
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga Ovanliga	#Nästäppa Bronkospasm
Lever och gallvägar	Vanliga Mycket sällsynta	Höjda leverfunktionstester Hepatit, hepatocellulär gulsot, kolestatisk gulsot, levernekros
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion

Beskrivning av vissa biverkningar:

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner som rapporterats innefattar utslag, pruritus, dyspné och, mycket sällsynt läkemedelsfeber och angioödem.

Blodkärl

Uttalad postural hypotoni kan inträffa om patienter tillåts att inta upprätt läge inom 3 tim efter att ha fått labetalolinjektion.

Lever och gallvägar

Tecken och symtom på störningar av lever och gallvägar är vanligen reversibla vid utsättning av läkemedlet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom och tecken:

Betydande kardiovaskulära effekter kan förväntas, t.ex.

omfattande, postural hypotoni och någon gång bradykardi.

Njursvikt med oliguri har rapporterats efter massiv överdosering av labetalol oralt. I ett fall kan användning av dopamin för att höja blodtrycket ha förvärrat njursvikten.

Behandling:

Patienter ska placeras liggande med benen i högt läge.

Parenteral adrenergisk/antikolinergisk behandling ska administreras efter behov för att förbättra cirkulationen.

Hemodialys avlägsnar mindre än 1 % labetalolhydroklorid ur blodomloppet.

Fortsatt handhavande ska genomföras så som kliniskt indicerat eller enligt rekommendation av giftinformationscentralen, om tillgänglig.

Farmakodynamik

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa- och beta-receptorblockerande medel

ATC-kod: C07AG01

Verkningsmekanism

Labetalol sänker blodtrycket genom att blockera perifera arteriösa alfa-adrenoceptorer, och på så vis minska det perifera motståndet, och med samtidig betablockad skyddar hjärtat från reflexsympatiskt arbete som annars skulle uppstå.

Farmakodynamisk effekt

Hjärtminutvolymen reduceras inte signifikant vid vila eller efter måttlig ansträngning. Förhöjning av det systoliska blodtrycket under ansträngning blir mindre men motsvarande förändringar av det diastoliska trycket är i stort sett normala. Alla dessa effekter kan förväntas vara till nytta för hypertensiva patienter.

Farmakokinetik

Farmakokinetik

Labetalol består kemiskt av fyra stereoisomerer med olika farmakodynamiska effekter.

Distribution

Ungefär 50 % labetalol i blodet är proteinbundet. Endast försumbara mängder labetalol har passerat blod-hjärnbarriären i djurstudier. Labetalol passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Labetalol metaboliseras huvudsakligen genom konjugation till inaktiva glukuronidmetaboliter.

Eliminering

Glukuronidmetaboliterna utsöndras både i urin och via gallan till faeces. Mindre än 5 % av labetaloldosen utsöndras oförändrad i urin och galla. Halveringstiden för labetalol i plasma är cirka 4 timmar.

Särskilda patientpopulationer

- Leversvikt

Labetalol genomgår signifikant men varierande första passagens metabolism när det ges oralt. I en studie med 10 patienter med histologiskt påvisad cirros ökade exponeringen för oralt labetalol cirka tre gånger jämfört med den friska kontrollgruppen.

Individuella variationer hos både patienter och kontrollgruppen var stora (cirka 2,5 gånger). Patienter med leversvikt kan behöva ges lägre orala doser labetalol (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt och avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Prekliniska uppgifter

- Karcinogena, mutagena och teratogena effekter

Det sågs inga tecken på mutagen potential i undersökningar in vitro och in vivo.

Labetalol visade inga tecken på karcinogenicitet i långtidsstudier på möss och råttor.

Ingen teratogenicitet har observerats hos råttor och kanin vid orala doser på 6 respektive 4 gånger den högsta rekommenderade dosen för människa. Ökade fosterresorptioner kunde ses hos båda arterna vid doser som närmar sig de maximala rekommenderade doserna för humant bruk. En teratologistudie som utfördes med

labetalol på kanin med intravenösa doser upp till 1,7 gånger den maximala rekommenderade dosen för humant bruk gav inget bevis för läkemedelsrelaterade skador på fostret.

Innehåll

1 ml innehåller 5 mg labetalolhydroklorid.

Saltsyra eller natriumhydroxid för justering till pH 4

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Labetalol får inte blandas med natriumbikarbonat injektionslösning.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Färdigberedd infusionsvätska är hållbar 24 timmar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 5 mg/ml klar, färglös vätska

5 x 20 milliliter inj.-fl. (fri prissättning), EF