

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRANDATE

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Labetaloli hydrochloridum, 5 mg/ml, ve 20 ml nebo 5 ml ampuli.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Těžká hypertenze, včetně těžké hypertenze v těhotenství, kdy je zásadní rychlá úprava krevního tlaku.
Anestezie, při které je indikována hypotenzní technika.
Epizody hypertenze po akutním infarktu myokardu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Injekční labetalol je určen k i.v. podání u hospitalizovaných pacientů.

Pacienti by měli lék vždy dostával pouze v poloze vleže na zádech nebo na levém boku.

V průběhu 3 hodin od i.v. podání labetalolu je třeba se vyvarovat vertikalizaci pacienta, protože by se mohla objevit závažná posturální hypotenze.

Po aplikaci injekce nebo v průběhu aplikace infuze je vhodné monitorovat krevní tlak a srdeční frekvenci. U většiny pacientů dojde k mírnému poklesu srdeční frekvence. Závažná bradykardie je vzácná a je možné ji zvládnout podáním injekce atropinu v dávce 1 až 2 mg intravenózně. Je nutné sledovat respirační funkce a to zvláště u pacientů s jakoukoli známou respirační poruchou.

Jakmile dojde po bolusové injekci nebo infuzi k adekvátnímu snížení krevního tlaku, zahajuje se udržovací léčba tabletami labetalolu s úvodní dávkou 100 mg 2x denně.

Injekční labetalol byl pacientům s nekontrolovanou hypertenzí, kteří již užívali jiná hypotenziva (včetně beta-blokátorů), podáván bez nežádoucích účinků.

Populace

- **Dospělí**

TĚŽKÁ HYPERTENZE

Bolusová injekce:

Pokud je důležité rychlé snížení krevního tlaku, měla by být podána dávka 50 mg i.v. injekcí (v průběhu alespoň 1 minuty) a pokud je to nutné, opakuje se tato dávka každých 5 minut až do dosažení uspokojivé odpovědi. Celková denní dávka by neměla překročit 200 mg. Maximální účinek se objeví obvykle v průběhu 5 minut a trvá obvykle 6 hodin, ale může přetrvávat až 18 hodin.

Intravenózní infuze:

Měl by se podávat roztok labetalolu o koncentraci 1 mg/ml, tj. obsah dvou ml ampulí nebo osmi 5 ml ampulí (200 mg) rozředěných do 200 ml pomocí izotonického infuzního roztoku chloridu sodného a glukózy nebo 5% infuzního roztoku glukózy.

TĚŽKÁ HYPERTENZE V TĚHOTENSTVÍ

Infuze by měla být zahájena na 20 mg/h, podé se rychlosť zdvojnásobuje každých 30 minut až do dosažení uspokojivé odpovědi nebo do dosažení dávky 160 mg/h. Zřídka mohou být nutné vyšší dávky.

HYPERTENZE ZPŮSOBENÁ JINÝMI PŘÍČINAMI

Infuze o rychlosti přibližně 2 mg/min až do dosažení uspokojivé odpovědi, poté zastavení infuze. Účinná dávka je obvykle 50 až 200 mg, ale někdy mohou být nutné i vyšší dávky, zvláště u pacientů s feochromocytomem. Rychlosť infuze může být upravena podle klinické odpovědi a uvážení lékaře.

HYPOTENZNÍ ANESTEZIE

Indukce anestezie by měla být provedena pomocí standardních přípravků (např. thiopental sodný) a anestezie se následně udržuje pomocí oxidu dusného a kyslíku s nebo bez halotanu. Doporučená úvodní dávka injekčního labetalolu je 10 až 20 mg intravenózně v závislosti na věku a stavu pacienta. Pacienti, u kterých je halotan kontraindikovaný, obvykle vyžadují vyšší úvodní dávku labetalolu (25 až 30 mg). Pokud není dosaženo uspokojivé hypotenze po 5 minutách, zvyšuje se dávka o 5 až 10 mg až do dosažení požadované hodnoty krevního tlaku.

Halotan a labetalol účinkují synergicky, proto by koncentrace halotanu neměly překročit 1 až 1,5%, jinak by mohlo dojít k významnému poklesu krevního tlaku.

Po podání injekčního labetalolu může být krevní tlak obvykle rychle a snadno upravován změnou koncentrace halotanu a/nebo polohováním lůžka. Průměrná délka hypotenze po podání 20 až 25 mg labetalolu je 50 minut.

Hypotenze indukovaná injekčním labetalolem je rychle reverzibilní po podání atropinu v dávce 0,6 mg a přerušení podávání halotanu.

Pokud je nutná asistovaná nebo kontrolovaná ventilace, může být použit tubokurarin nebo pankuronium. Intermittentní ventilace pozitivním přetlakem může způsobit další prohloubení hypotenze způsobené injekčním labetalolem a/nebo halotanem.

HYPOTENZNÍ EPIZODY PO AKUTNÍM INFARKTU MYOKARDU

Infuze by měla být zahájena na 15 mg/h a postupně zvyšována až k maximální rychlosti 120 mg/h v závislosti na kontrole krevního tlaku.

- **Děti**

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.

- **Jaterní selhání**

U pacientů s jaterním selháním mohou být nutné nižší perorální dávky (*viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití*).

4.3 Kontraindikace

- Labetalol je kontraindikován u AV bloku II. a III. stupně, kardiogenního šoku a dalších stavů spojených se závažnou a prolongovanou hypotenzí nebo závažnou bradykardií.
- Betabloty, ani kardioselektivní, by neměly být podávány pacientům s astmatem nebo s anamnézou obstrukтивní choroby plicní.
- Labetalol jsou kontraindikovány u pacientů se známou přecitlivělostí na labetalol.
- Pokud periferní vazokonstrikce ukazuje na nízký srdeční výdej, je použití injekčního labetalolu ke kontrole hypertenzních epizod po akutním infarktu myokardu kontraindikováno.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Velmi vzácně bylo zaznamenáno závažné hepatocelulární poškození způsobené léčbou labetalolem. Jaterní poškození je obvykle reverzibilní a objevuje se jak u krátkodobé, tak i dlouhodobé léčby. Při objevení se prvních známek nebo příznaků jaterní dysfunkce by měla být provedena odpovídající laboratorní vyšetření.

Pokud je jaterní poškození potvrzeno laboratorními testy, nebo pokud se u pacienta objeví ikterus, měla by být léčba labetalolem ukončena a už se znova nezahajuje.

Labetalol by měl být podáván s opatrností u pacientů s onemocněním periferních tepen, protože může jeho projevy zhoršovat.

Pokud se u pacienta objeví symptomatická bradykardie, měla by být dávka labetalolu snížena.

Vzhledem k negativnímu účinku léků blokujících beta-adrenergní receptory na atrioventrikulární převodní čas by měl být labetalol podáván pacientům s prvním stupněm AV-blokády s opatrností.

Stejně jako ostatní léky blokující beta-adrenergní receptory, může i labetalol maskovat příznaky hypoglykémie u pacientů s diabetem a thyreotoxikózou.

Riziko anafylaktické reakce: pacienti s anamnézou závažné anafylaktické reakce na různé alergeny mohou být při užívání betablokátorů citlivější na opakování intervence, at' už náhodné, diagnostické nebo terapeutické. Tito pacienti nemusí na obvyklou dávku adrenalinu, užívanou při alergické reakci, odpovídat.

Pokud je u pacientů užívajících labetalol vyžadována léčba adrenalinem, měl by být adrenalin podán v redukované dávkce, protože podání adrenalinu s labetalolem může vést k bradykardii a hypertensi (viz Interakce).

Při podávání léků blokujících beta-adrenergní receptory byly zaznamenány případy kožní vyrážky a/nebo suchých očí. Zaznamenaná incidence je nízká a ve většině případů příznaky odeznely s ukončením léčby. Pokud se objeví jakákoli podobná jinak nevysvětlitelná reakce, mělo by se zvážit postupné vysazení léku.

Při operaci šedého zákalu byl u některých pacientů, v současné nebo v předchozí době léčených tamsulosinem, pozorován „syndrom ochablé duhovky během operace“ ('Intraoperative Floppy Iris Syndrome' IFIS, varianta syndromu malé zornice). Izolované případy IFIS byly také hlášeny u dalších alfa-1 blokátorů, možnost class-efektu nelze při užívání labetalolu vyloučit. Jelikož IFIS může vést ke zvýšení výskytu komplikací v průběhu operace šedého zákalu, oční chirurg by měl být s předstihem informován o skutečnosti, že pacient užívá nebo užíval v minulosti alfa-1 blokátory.

Zvláštní pozornost by měla být věnována pacientům se srdečním selháním nebo s nízkou systolickou funkcí levé komory. Srdeční selhání by mělo být upraveno odpovídající terapií před použitím labetalolu.

Labetalol nemusí být vysazen před anestezíí, ale pacientům se má před úvodem do anestezie aplikovat i.v. atropin. Labetalol může prohlubovat hypotenzní účinky halotanu.

V průběhu anestezie může labetalol maskovat kompenzatorní fyziologické reakce na náhlé krvácení (tachykardie a vazokonstrikce). Zvýšená pozornost proto musí být věnována krevním ztrátám a udržování krevního objemu.

Zvláštní péče by měla být věnována pacinetům, kteří užívají labetalol při jaterním selhání, protože tito pacienti metabolizují labetalol pomaleji než pacienti bez jaterního selhání.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hypotenzní účinek labetalolu může být snížen, pokud je užíván v kombinaci s inhibitory prostagrandin-syntetázy (NSAID). Zde je proto nutná úprava dávkování.

Labetalol fluoreskuje v alkalickém roztoku při excitační vlnové délce 334 nanometrů a fluorescenční vlnové délce 412 nanometrů a může proto interferovat s vyšetřeními určitých fluorescenčních látek včetně katecholaminů.

Přítomnost metabolitů labetalolu v moči může vést k falešně pozitivnímu zvýšení hladin močových katecholaminů, metanefrinu, normetanefrinu a kyseliny vanilmandlové (VMA), pokud jsou měřeny fluorescenčními nebo fotometrickými metodami. Při skreeningu pacientů s podezřením na feochromocytom léčených labetalol-hydrochloridem by měla být ke stanovení hladin katecholaminů užita specifická metoda, jako je např. vysoce výkonná tekutá chromatografie s extrakcí pevné fáze.

Je prokázáno, že labetalol snižuje vychytávání radioizotopů metaiodobenzylguanidinu (MIBG). Výsledky MIBG scintigrafie by proto měly být interpretovány s opatrností.

Labetalol může zvyšovat účinky digoxinu na snížení srdeční frekvence.

Současné podávání labetalolu s adrenalinem může vést k bradykardii a hypertensi (*viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití*).

Labetalol by měl být podáván s dalšími léky ze skupiny I.třídy antiarytmik nebo kalciiovými antagonisty verapamilového typu pouze s opatrností.

Labetalol může prohlubovat hypotenzní účinky halotanu.

Současné podávání tablet labetalolu s tricyklickými antidepresivy mohlo zvýšit výskyt tremoru.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ačkoli u zvířat nebyly prokázány žádné teratogenní účinky, měl by být labetalol v první trimestru těhotenství podáván pouze pokud jeho přínos převýší potenciální riziko.

Labetalol prochází u lidí placentární bariérou a proto by se mělo pamatovat na možné následky alfa- a beta-adrenergní blokády u plodu a novorozence. Vzácně byla zaznamenána perinatální a neonatální tíseň (bradykardie, hypotenze, respirační útlum, hypoglykémie a hypotermie). Někdy se tyto příznaky rozvinou jeden až dva dny po porodu. Odpověď na podpůrná opatření (např. i.v. podání tekutin a glukózy) je obvykle promptní, ale u závažné preeklampsie, zvláště po prodloužovaném i.v. podávání labetalolu, může být zotavení pomalejší. To může být způsobeno nižším jaterním metabolismem u nezralých dětí. Bylo zaznamenáno intrauterinní a neonatální úmrtí, ale měly zde vliv i další léky (např. vasodilatancia, léky způsobující respirační útlum, preeklampsie, intrauterinní růstová retardace

a nezralost plodu. Tyto klinické zkušenosti ale varují před neuváženým dlouhodobým podáváním vysokých dávek labetalolu a odkládáním porodu a před současným podáváním hydralazinu.

Kojení

Labetalol je v malém množství (přibližně 0,004% mateřské dávky) vylučován do mateřského mléka. Velmi vzácně byly u kojených novorozenců zaznamenány nežádoucí účinky (syndrom náhlého úmrtí, průjem, hypoglykémie), souvislost s labetalolem ale nebyla prokázána. Při podávání labetalolu kojícím matkám je třeba zvláštní pozornosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro tento přípravek není k dispozici nová klinická dokumentace, která by mohla být užita jako základ k určení frekvence nežádoucích účinků.

Ke klasifikaci frekvence byla užita následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100 < 1/10$, méně časté $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$, velmi vzácné $< 1/10\ 000$.

Nežádoucí účinky označené křížkem (#) jsou obvykle přechodné a objevují se v průběhu několika prvních týdnů léčby.

Poruchy imunitního systému

Časté: Hypersenzitivita

Zaznamenané reakce přecitlivělosti zahrnují vyrážku, pruritus, dušnost, poléková horečka a angioedém.

Srdeční poruchy

Časté: Městnavé srdeční selhání

Vzácné: Bradykardie

Velmi vzácné: AV blokáda

Cévní poruchy

Časté: # Posturální hypotenze

Velmi vzácné: Exacerbace příznaků Raynaudova syndromu

Výrazná posturální hypotenze se může objevit u pacientů, kterým je umožněna vertikalizace v průběhu 3 hodin od podání injekčního labetalolu.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: #Nazální kongesce

Méně časté: Bronchospasmus

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Elevace jaterních testů

Velmi vzácné: Hepatitida, hepatocelulární ikterus, cholestatický ikterus, hepatální nekróza

Známky a příznaky hepatobiliárního poškození jsou obvykle reverzibilní po vysazení léku.

4.9 Předávkování

Očekávají se závažné kardiovaskulární účinky, např excesivní posturo-senzitivní hypotenze a občas bradykardie. Po masivním perorálním předávkování labetalolem bylo zaznamenáno oligurické renální selhání.

Pacienti by měli být udržováni v poloze vleže na zádech se zvednutými dolními končetinami.

U srdečního selhání se podávají srdeční glykosidy a diuretika; při bronchospasmu se podávají agonisté beta-2 receptorů v aerosolu. Ke zmírnění bradykardie by měl být podán intravenózní atropin v dávce 0,25 až 3 mg.

Ke zlepšení cirkulace se před isoprenalinem dává přednost intravenóznímu podání noradrenalinu v úvodní dávce 5 až 10 mikrogramů, která se následně opakuje v závislosti na klinické odpovědi. Jako alternativa může být podán noradrenalin v infuzi rychlostí 5 mikrogramů za minutu až do dosažení uspokojivé odpovědi.

Při závažném předávkování může být nutné i.v. podání glukagonu: iniciální bolusová dávka 5 až 10 mg v glukóze nebo fyziologickém roztoku by měla být následována i.v. infuzí rychlostí 5 mg/h nebo rychlostí dostatečnou k udržení srdečního výdeje. Může být nutná transvenózní srdeční stimulace.

Po masivním perorálním předávkování labetalolem bylo zaznamenáno oligurické renální selhání. V jednom případě podání dopaminu ke zvýšení krevního tlaku pravděpodobně zhoršilo renální selhání.

Pomocí hemodialýzy je z cirkulace odstraněno méně než 1% labetalol-hydrochloridu.

Následná léčba se řídí podle klinického stavu pacienta nebo doporučení národního centra pro otravy (pokud je dostupné).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: alfa a beta blokátory, ATC kód: C07AG01

Mechanismus účinku

Labetalol snižuje krevní tlak blokádou periferních arteriolárních alfa-adrenoreceptorů, což vede ke snížení periferní rezistence, a současnou beta-blokádou brání srdce proti reflexní sympatické odpovědi, která by jinak následovala.

Farmakodynamické účinky

V klidu ani po mírné fyzické zátěži není srdeční výdej nijak významně redukován. Zvýšení systolického krevního tlaku v průběhu cvičení je snížené, ale odpovídající změny diastolického krevního tlaku jsou v podstatě normální. Všechny tyto účinky mohou být u pacientů s hypertenzí prospěšné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Přibližně 50% labetalolu v krvi je vázáno na proteiny. Pouze zanedbatelné množství labetalolu prochází ve studiích na zvířatech hematoencefalickou bariérou. Labetalol prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Metabolismus

Labetalol je metabolizován především prostřednictvím konjugace na inaktivní glukuronidové metabolity.

Eliminace

Glukuronidové metabolity jsou vylučovány jak močí, tak prostřednictvím žluči do stolice. Plazmatický poločas labetalolu je přibližně 4 hodiny.

Zvláštní populace pacientů

- **Porucha renálních funkcí**

Labetalol neovlivňuje renální funkce a je zvláště vhodný k užití u pacientů s hypertenzí a renálním onemocněním.

- **Porucha jaterních funkcí**

Pokud je labetalol podáván perorálně, podstupuje významně, ale variabilně metabolismus prvního průchodu. Ve studii s 10 pacienty s histologicky prokázanou cirhózou byla expozice po perorálním podání zvýšená přibližně na trojnásobek v porovnání se zdravými kontrolami. Variabilita mezi pacienty a kontrolami byla vyšší (přibližně 2,5 násobek). Pacienti s jaterním selháním mohou vyžadovat nižší perorální dávky labetalolu (viz *Dávkování a způsob podání, Zvláštní upozornění a opatření pro použití*).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

- **Kancerogeneze, mutageneze**

In vitro ani *in vivo* testy neprokázaly žádný mutagenní potenciál.

V dlouhodobých studiích u myší ani potkanů nevykazoval labetalol žádné známky kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Injectní labetalol není kompatibilní s injectním hydrogenuhličitanem sodným 4,2 % W/V. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Ampule uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání nařízeného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Čiré skleněné ampule typ I.
Velikost balení 20 ml nebo 5 ml.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční labetalol může být v i.v. infuzi smíchán s následujícími roztoky:

5% glukóza

0,18% chlorid sodný a 4% glukóza

0,3% chlorid draselný a 5% glukóza

Složený natrium-laktát

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. PŘEDKLADATEL SPECIFICKÉHO LÉČEBNÉHO PROGRAMU

Aspen Pharma Trading Limited, Lake Drive 3016, 24 Dublin, Irsko