

Preparatomtale (SPC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trandate filmdrasjerte tabletter 100 mg og 200 mg.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Labetalolhydroklorid 100 mg, resp. 200 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt:

100 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 14,625 mg laktose, vannfri, 1,15 µg natriumbenzoat (E 211) og 17,2 µg paraoransje (E 110).

200 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 29,25 mg laktose, vannfri, 2,30 µg natriumbenzoat (E 211) og 34,4 µg paraoransje (E 110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Mild, moderat eller alvorlig hypertensjon
- Svangerskaphypertensjon
- Angina pectoris med samtidig hypertensjon

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

- Indikasjon	- Dose
- Mild, moderat eller alvorlig hypertensjon	- Behandling bør starte med 100 mg to ganger daglig. Om nødvendig kan dosen økes med 100 mg to ganger daglig og med et intervall på to til fjorten dager. Mange pasienters blodtrykk kontrolleres med 200 mg to ganger daglig, men opp til 800 mg daglig kan gis fordelt på to ganger daglig. Ved alvorlig refraktær hypertensjon har daglige doser på opp til 2400 mg (fordelt på tre eller fire doser) blitt gitt. Sykehusinnlagte pasienter med alvorlig hypertensjon kan ha daglig økning av dosen. - Additiv hypotensiv effekt kan forventes hvis labetalol tabletter administreres sammen med andre blodtrykkssenkende medikamenter, for eksempel diuretika, metyldopa osv. Ved overføring av pasienter fra slike midler, skal tidligere behandling gradvis reduseres.

	-	Ved langtidskontroll av hypertensjon etter bruk av labetalol injeksjon, skal oral behandling med labetalol tabletter starte på 100 mg to ganger daglig.
- Hypertensjon i svangerskapet -	-	Den innledende dosen på 100 mg to ganger daglig kan, om nødvendig, økes med ukentlige intervaller, med 100 mg to ganger daglig. Alvorlighetsgraden av hypertensjon kan kreve et doseringsregime på tre ganger daglig.
	-	En daglig dose på totalt 2400 mg skal ikke overskrides.
- Angina pectoris med samtidig hypertensjon	-	Dosen av labetalol er den som er nødvendig for å kontrollere hypertensjonen.

Pediatriisk populasjon

Sikkerhet og effekt av labetalol hos pediatriiske pasienter i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre pasienter

Ved oppstart av antihypertensiv behandling er den vanlige startdosen 100 mg oralt, to ganger daglig. Tilfredsstillende blodtrykkskontroll kan oppnås med lavere vedlikeholdsdoser enn de som kreves hos yngre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan det være nødvendig med lavere doser av labetalol-tabletter (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Administrasjonsmåte

Labetalol-tabletter skal tas sammen med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Ikke-selektive betablokkere bør ikke brukes hos pasienter med astma eller sykehistorie med obstruktive luftveissykdommer
- Labetalol-tabletter er kontraindisert ved andre eller tredje grads hjerteblokk (med mindre pacemaker er in situ), kardiogent sjokk og andre tilstander forbundet med alvorlig og forlenget hypotensjon eller alvorlig bradykardi
- Ukompensert hjertesvikt
- Ustabil/ukontrollert hjerteinsuffisiens
- Syk sinussyndrom (inkludert sinoatrialt blokk) med mindre pacemaker er in situ
- Prinzmetal-angina
- Sinusknutedysfunksjon

Labetalol-tabletter er kontraindisert hos pasienter som har kjent overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leversykdom

Forsiktighet må utvises ved leversykdom. Det har vært meget sjeldne rapporter om alvorlig hepatocellulær skade i forbindelse med labetalolbehandling. Leverskaden er vanligvis reversibel og har forekommet både etter korttids- og langtidsbehandling. Levernekrose har imidlertid blitt rapportert, i noen tilfeller med dødelig utfall. Det bør utføres passende laboratorieprøver ved første tegn eller symptom på leverdysfunksjon. Dersom det er laboratoriebevis for leverskade eller pasienten har gulsott, skal labetalolbehandlingen stoppes og ikke gjenopptas.

Spesiell forsiktighet må utvises ved bruk til pasienter med leversvikt, da disse pasientene har en langsommere metabolisme av labetalol enn hva pasienter uten nedsatt leverfunksjon har. En reduksjon i doseringen kan være nødvendig (se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte og 5.2 Farmakokinetiske egenskaper; Spesielle pasientpopulasjoner).

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet må utvises når labetalol brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR (glomerulær filtrasjonshastighet) = 15-29 ml/min/1,73m²).

Periferi vaskulær sykdom

Labetalol skal brukes med forsiktighet til pasienter med perifer vaskulær sykdom, da deres symptomer kan forverres. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med perifer arteriesykdom (Raynauds syndrom, claudicatio intermittens), da labetalol kan forverre symptomene deres. Alfablokk kan motvirke den uheldige virkningen av betablokkere.

Førstegrads atrioventrikulært blokk

Tatt i betraktning den negative virkningen av betablokkere på atrioventrikulær ledningstid, skal labetalol administreres med forsiktighet til pasienter med førstegrads atrioventrikulært blokk.

Symptomatisk bradykardi

Hvis pasienten utvikler symptomatisk bradykardi, bør labetalol-dosen reduseres.

Diabetes mellitus

Forsiktighet må utvises ved ukontrollert diabetes mellitus eller diabetes mellitus som er vanskelig å kontrollere. Som med andre betablokkere kan labetalol maskere tegn på hypoglykemi (takykardi og tremor) hos pasienter med diabetes. Den hypoglykemiske virkningen av insulin og orale hypoglykemiske midler kan forsterkes av betablokkere.

Tyreotoksikose

Betablokkere kan maskere tegn på tyreotoksikose, men tyreoidfunksjonen endres ikke.

Overfølsomhet overfor betablokkere

Risiko for anafylaktisk reaksjon: Når pasienter med alvorlige anafylaktiske reaksjoner på ulike allergener i anamnesen tar betablokkere, kan de bli mer reaktive overfor gjentatt eksponering, enten dette skjer ved uhell, i diagnostisk eller terapeutisk sammenheng. Slike pasienter kan bli ikke-responsive overfor de vanlige dosene av adrenalin som brukes til å behandle allergisk reaksjon.

Adrenalin

Dersom pasienter som får labetalol trenger adrenalinbehandling, skal det brukes en redusert dose av adrenalin, da samtidig administrering av labetalol og adrenalin kan resultere i bradykardi og hypertensjon (se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Ved alvorlig økt påvirkning av adrenalin, som ved feokromocytom, kan labetalol forårsake en paradoks økning av blodtrykket.

Hudutslett og/eller tørre øyne

Det har vært rapportert hudutslett og/eller tørre øyne i forbindelse med bruk av betablokkere. Insidensen av rapportene er lav, og i de fleste tilfeller har symptomene forsvunnet ved seponering av legemidlet. Dersom man ikke kan forklare en slik reaksjon på en annen måte, bør det vurderes gradvis seponering av legemidlet.

Perioperativt atonisk irissyndrom, IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)

Forekomsten av IFIS (en variasjon av småpupillesyndrom) har blitt observert under kataraktkirurgi hos noen pasienter som behandles med, eller har blitt behandlet med, tamsulosin. Enkeltrapporter har også blitt sett for andre alfa-1-blokkere, og muligheten for en klasseeffekt kan ikke utelukkes. Ettersom IFIS kan føre til økt forekomst av kataraktkirurgiske komplikasjoner, skal kirurgen informeres om nåværende eller tidligere bruk av alfa-1-blokkere før operasjonen.

Hjertesvikt eller dårlig venstre ventrikkelfunksjon

Ekstra forsiktighet bør utvises hos pasienter med hjertesvikt eller nedsatt venstresidig systolisk funksjon. Labetalol er kontraindisert ved ukontrollert hjertesvikt, men kan brukes med forsiktighet hos pasienter som er godt kontrollert og er fri for symptomer. Hjertesvikt bør kontrolleres med passende behandling før bruk av labetalol.

Bruk av betablokkere innebærer en fare for å utløse eller forverre hjertesvikt eller obstruktiv lungesykdom. Ved hjertesvikt må myokardets kontraktilitet opprettholdes og svikten kompenseres. Pasienter med nedsatt kontraktsjonskraft, særlig eldre, må undersøkes regelmessig med hensyn på utvikling av hjertesvikt.

Det anbefales på det sterkeste å ikke avslutte behandlingen med Trandate plutselig, spesielt hos pasienter med hjertesvikt og pasienter med angina pectoris (risiko for forverring av angina, hjerteinfarkt og ventrikkelflimmer).

Inhalasjonsanestetika

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med inhalasjonsanestetika (se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon). Det er ikke nødvendig å avslutte behandling med Labetalol før anestesi, men pasientene bør få I.V. atropin før anestesibehandlingen starter opp. Labetalol kan forsterke de hypotensive effektene til flyktige anestetika.

Metabolsk acidose og feokromocytom

Det må utvises forsiktighet ved metabolsk acidose og feokromocytom. Hos pasienter med feokromocytom kan labetalol administreres kun etter at tilstrekkelig alfa-blokkering er oppnådd.

Kalsiumantagonister

Det må utvises forsiktighet ved samtidig bruk av labetalol og kalsiumantagonister, spesielt kalsiumantagonister som påvirker kontraktiliteten og AV-ledningen negativt.

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av adrenalin, verapamil eller klasse 1-antiarytmika (se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Betablokkere har negativ inotrop effekt, men påvirker ikke den positive inotrope effekten av digitalis.

Iskemisk hjertesykdom

Pasienter, spesielt de med iskemisk hjertesykdom, skal ikke avbryte/seponere behandling med labetalol plutselig. Seponering hos pasienter med iskemisk hjertesykdom skal gjøres gradvis i løpet av en periode på 7-10 dager, hvis mulig.

Hjelpestoffadvarsler

Laktose: Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Paraoransje (E 110): Dette legemidlet inneholder fargestoffet paraoransje (E 110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natriumbenzoat (E 211): Dette legemidlet inneholder benzoatsalt.

Benzoatsalt kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den hypotensive virkingen til labetalol kan reduseres ved bruk i kombinasjon med prostaglandinsyntesehemmere (NSAIDs). Dosejusteringer kan derfor være nødvendig. Additive effekter kan oppstå med andre antihypertensiva.

Labetalol fluorescerer i alkalisk løsning ved en eksitasjonsbølgelengde på 334 nanometer og en fluorescerende bølgelengde på 412 nanometer og kan derfor forstyrre analysen av visse fluorescerende stoffer, inkludert katekolaminer.

Tilstedeværelsen av labetalolmetabolitter i urinen kan forårsake falske forhøyede nivåer eller urinkatekolaminer, metanefrin, normetanefrin og vanillinmandelsyre (VMA) hvis det er målt med fluorimetriske eller fotometriske metoder. Ved screening av pasienter som mistenkes å ha et feokromocytom og som behandles med labetalolhydroklorid skal det brukes en spesifikk metode, slik som en væskrokromatografi (HPLC) med fast-faseekstraksjon til å bestemme nivåer av katekolaminer. Labetalol er vist å redusere opptak av radioisotoper av type metaiodobenzylguanidin (MIBG). Forsiktighet bør derfor utvises ved tolkning av resultat av MIBG-scintigrafi.

Samtidig administrering av labetalol og adrenalin kan resultere i bradykardi og hypertensjon (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Det må utvises forsiktighet hvis labetalol brukes samtidig med enten klasse I-antiarytmika eller kalsiumantagonister av verapamiltypen.

Økt risiko for myokarddepresjon ved kombinasjon med klasse I-antiarytmika (f.eks. disopyramid og kinidin) og amiodaron (klasse III-antiarytmika).

Fare for uttalt bradykardi og hypotensjon ved kombinasjon med kalsiumantagonister med negativ inotrop effekt (f.eks. verapamil, diltiazem). Dette gjelder særlig hos pasienter med nedsatt ventrikkelfunksjon og/eller ledningsforstyrrelser. Ved overføring fra en kalsiumantagonist til en betablokker eller omvendt, må ny intravenøs terapi ikke startes før det er gått minst 48 timer etter seponering av den tidligere behandlingen.

Samtidig behandling med kalsiumantagonister som er dihydropyridinderivater (f.eks. nifedipin) kan gi økt risiko for hypotensjon og kan føre til hjertesvikt hos pasienter med latent kardial insuffisiens. Digitalisglykosider i kombinasjon med betablokkere kan øke atrioventrikulær overledningstid. Labetalol kan forsterke digoksins virkning når det gjelder å redusere ventrikkelfrekvensen.

Betablokkere, spesielt ikke-selektive betablokkere, kan gi økt risiko for hypoglykemi hos diabetikere og maskere symptomer på hypoglykemi som takykardi og tremor samt forsinke normaliseringen av blodsukker etter insulinindusert hypoglykemi. Dosejustering av perorale antidiabetika og insulin kan være nødvendig.

Forsiktighet må utvises ved generell anestesi av pasienter som bruker betablokkere. Betablokkere reduserer risikoen for arytmier ved anestesi men kan føre til nedsettelse av den reflektoriske takykardi og øke risikoen for hypotensjon ved anestesi. Ved valg av anestetikum bør det velges et middel med minst mulig grad av negativ inotrop effekt. Hjerterfunksjonen må overvåkes nøye og eventuell bradykardi på grunn av vagusdominans korrigeres med intravenøs administrering av atropin, 1-2 mg intravenøst.

Ved seponering hos pasienter som bruker både betablokkere og klonidin, må betablokkeren seponeres gradvis flere dager før klonidin seponeres. Dette for å minske en potensiell tilbakevendende ("rebound") hypertensiv krise, som følge av seponering av klonidin. Tilsvarende, ved bytte fra klonidin til en betablokker er det viktig å seponere klonidin gradvis og starte med behandlingen med betablokkeren flere dager etter at klonidin er seponert.

Samtidig behandling med kolinesterasehemmere kan gi økt risiko for bradykardi.

Samtidig behandling med alfastimulerende adrenergika kan gi økt risiko for blodtrykkstigning (f.eks. fenylpropanolamin og adrenalin) mens samtidig behandling med betastimulerende adrenergika gir gjensidig redusert effekt (antidot effekt).

Samtidig bruk av ergotaminderivater kan gi økt risiko for vasospastiske reaksjoner hos enkelte pasienter.

Cimetidin kan øke biotilgjengeligheten av labetalol og forsiktighet bør utvises ved peroral dosering. Forsterket blodtrykksfall kan oppstå ved samtidig behandling med f.eks. nitrater, antipsykotika (fentiazinderivater som f.eks. klorpromazin) og andre antipsykotika, antidepressiva.

Labetalol har vist seg å øke biotilgjengeligheten av imipramin med mer enn 50 % ved hemming av dets 2-hydroksylering. Labetalol kombinert med imipramin kan gi økt effekt av imipramin. Samtidig bruk av trisykliske antidepressiva kan øke insidensen av tremor.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det finnes ingen data på labetalols virkning på fertilitet.

Graviditet

Basert på erfaring fra graviditet hos mennesker forventes det ikke at labetalol øker risikoen for medfødte misdannelser. Studier på dyr indikerer ikke teratogen effekt. Toksisitet har imidlertid blitt observert på embryoføtal utvikling (se pkt. 5.3). På grunn av den farmakologiske virkemåten til alfa- og beta-adrenoseptorblokkeringen, skal negative virkninger på fosteret og den nyfødte ved bruk i senere stadier av svangerskapet (bradykardi, hypotensjon, respiratorisk depresjon, hypoglykemi) tas i betraktning, ettersom labetalol passerer over placenta. Nøye overvåkning i 24-48 timer etter fødsel er nødvendig. Betablokkere kan redusere blodtilstrømningen til livmoren.

Labetalol skal kun brukes under svangerskap hvis fordelene for moren overgår risikoen for fosteret.

Amming

Labetalol skilles ut i morsmelk i små mengder (ca. 0,004-0,07 % av dosen moren har inntatt). Smerter i brystvortene og Raynauds fenomen i brystvorten er rapportert (se pkt. 4.8). Forsiktighet skal utvises når labetalol gis til ammende kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Det bør likevel tas i betraktning at det av og til kan forekomme svimmelhet og tretthet.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Blant de vanligste bivirkningene som er observert med labetalol-tabletter og som er innhentet fra rapporter etter markedsføring finnes: Kongestiv hjertesvikt, postural hypotensjon, hypersensitivitet, lichenoid utslett, medikamentfeber, forhøyede leverfunksjonsverdier, vanskeligheter med vannlating, svimmelhet, hodepine, prikkende følelse i hodebunnen, tåkesyn, tett nese, kvalme, erektil dysfunksjon og ejakulasjonssvikt.

Oppsummering av bivirkninger i tabell

Følgende konvensjon har blitt brukt for å klassifisere frekvensen:

Svært vanlige $\geq 1/10$

Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne $< 1/10\ 000$.

Bivirkningene merket med # er vanligvis forbigående og oppstår i løpet av de første få ukene av behandlingen.

Organklassesystem		Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært vanlige	Positive antinukleære antistoffer ikke tilknyttet sykdom
	Vanlige	Hypersensitivitet, lichenoid utslett, medikamentfeber
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	#Nedsatt humør
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	#Svimmelhet, #hodepine, #prikkende følelse i hodebunnen
	Svært sjeldne	Tremor ved behandling av hypertensjon under svangerskap
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn
	Svært sjeldne	Øyeirritasjon
Hjertesykdommer	Vanlige	Kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Bradykardi
	Svært sjeldne	Hjerteblokk
Karsykdommer	Vanlige	#Postural hypotensjon
	Svært sjeldne	Forverring av symptomene ved Raynauds syndrom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	#Tett nese
	Mindre vanlig	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme

	Mindre vanlige	Oppkast, epigastrisk smerte
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyede leverfunksjonsverdier
	Svært sjeldne	Hepatitt, hepatocellulær gulsott, kolestatisk gulsott, hepatisk nekrose
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	#Svetting
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Kramper
	Svært sjeldne	Toksisk myopati, systemisk lupus erythematosus
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Problemer med vannlating
	Svært sjeldne	Akutt urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erekttil dysfunksjon, ejakulasjonssvikt
	ikke kjent	Smerter i brystvortene, Raynauds fenomen i brystvorten
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	#Tretthet, #letargi
	Svært sjeldne	#Ankelødem

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forstyrrelser i immunsystemet

Overfølsomhetsreaksjoner som er rapporterte omfatter utslett (inkludert reversibelt lichenoid utslett), pruritus, dyspné og svært sjeldent medikamentfeber eller angioødem.

Karsykdommer

Postural hypotensjon er vanligere ved svært høye doser eller hvis den innledende dosen er for høy eller dosen økes for hurtig.

Sykdommer i lever og galleveier

Tegnene og symptomene på sykdommer i lever og galleveier er vanligvis reversible når legemidlet seponeres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Betydelige kardiovaskulære effekter må forventes, f.eks. overdreven, postural hypotensjon og noen ganger bradykardi. Oligurisk nyresvikt har blitt rapportert etter massiv overdosering av labetalol oralt. I ett tilfelle kan bruk av dopamin for å øke blodtrykket ha forverret nyresvikten.

Behandling

Pasienter skal plasseres liggende med bena høyt.

Parenteral adrenerg/antikolinerg behandling skal administreres etter behov for å forbedre sirkulasjonen.

Hemodialyse fjerner mindre enn 1 % labetalolhydroklorid fra sirkulasjonen.

Ytterligere behandling bør være som klinisk indikert, eller som anbefalt av giftinformasjonssentralen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Adrenerg α - og β -reseptorblokker.

ATC-kode: C07A G01

Virkningsmekanisme

Labetalol senker blodtrykket ved å blokkere perifere arteriolære alfa-adrenoseptorer. Dermed reduseres perifer motstand, og gjennom samtidig beta-blokkering beskyttes hjertet mot refleksympatisk arbeid som ellers ville oppstå.

Farmakodynamiske effekter

Hjertets minuttvolum reduseres ikke betydelig ved hvile eller etter moderat trening. Økning i systolisk blodtrykk under trening reduseres, men tilsvarende endringer i diastolisk trykk er stort sett normalt. Alle disse virkningene forventes å være til nytte for hypertensive pasienter.

Hos pasienter med angina pectoris og samtidig hypertensjon, senker den reduserte perifere motstanden den myokardiale etterbelastningen og oksygenbehovet. Alle disse virkningene forventes å være til nytte for hypertensive pasienter og de med samtidig angina.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Kjemisk består labetalol av fire stereoisomere med ulike farmakodynamiske virkninger. Labetalol absorberes hurtig fra gastrointestinaltrakten og de høyeste plasmanivåer inntreffer 1 til 2 timer etter oral administrasjon. Det finnes en betydelig førstepassasjemetabolisme som fører til en biologisk tilgjengelighet på omtrent 25 %, men dette varierer betydelig. Den biologiske tilgjengeligheten av labetalol økes hos eldre personer.

Distribusjon

Omtrent 50 % av labetalol i blodet er proteinbundet. Kun ubetydelige mengder av labetalol krysser blodhjernebarrieren i dyrestudier. Labetalol krysser placentabarrieren og skilles ut i brystmelk.

Biotransformasjon

Labetalol metaboliseres hovedsakelig via konjugering til inaktive glukuronidmetabolitter.

Eliminasjon

Glukuronidmetabolittene utskilles både i fæces via galle og i urin. Mindre enn 5 % av labetaloldosen skilles ut uendret i urin og galle. Plasmahalveringstid for labetalol er ca. 4 timer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Labetalol gjennomgår betydelig, men variabel førstepassasjemetabolisme når det gis oralt. I en studie av 10 pasienter med histologisk påvist cirrhose ble eksponering overfor oral labetalol omtrent tredoblet i sammenligning med friske kontrollgruppen.. Variasjon mellom forsøkspersoner hos både pasienter og i kontrollgruppen var høy (omtrent 2,5 ganger). Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan det være nødvendig med lavere orale doser med labetalol (se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte og pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese, mutagenese og teratogenese

Det var ingen tegn til mutagent potensiale ved undersøkelser gjort *in vitro*- og *in vivo*.

Labetalol viste ingen tegn til karsinogenisitet ved langtidsstudier utført på mus og rotter.

Det ble ikke observert noen teratogenisitet hos rotter og kaniner ved orale doser på henholdsvis 6- og 4 ganger den maksimale anbefalte humane dosen. Økte fosterresorpsjoner ble observert hos begge artene ved doser som nærmet seg maksimalt anbefalt human dose. En teratologistudie som ble utført med labetalol hos kaniner ved intravenøse doser på opptil 1,7 ganger maksimalt anbefalt human dose, avslørte ingen tegn på legemiddelrelatert skade på fosteret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktose (vannfri), mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, hypromellose, opadry orange (inneholder natriumbenzoat (E211), hypromellose (E464), titandioksid (E171), paraoransje (E110)).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakning

Plastglass

100 mg: 250 stk.

200 mg: 100 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Tabletter 100 mg: 6720
Tabletter 200 mg: 6721

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mai 1982
Dato for siste fornyelse: 21. mai 2007

10. OPPDATERINGSDATO

10.02.2023