

1. LEGEMIDLETS NAVN

Labetalol S.A.L.F. 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 5 mg labetalolhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent virkning: 1 ml inneholder 49,5 mg glukosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

En klar, fargeløs oppløsning i en klar glassampulle.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Alvorlig hypertensjon, inkludert alvorlig svangerskapshypertensjon, når det er nødvendig å få blodtrykket raskt under kontroll
- Kan brukes til oppnå kontrollert hypotensjon under anestesi

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Labetalol injeksjonsvæske er tilsiktet intravenøs bruk hos pasienter innlagt på sykehus.

Populasjoner

Voksne:

Indikasjon	Dose
Alvorlig hypertensjon	<u>Bolusinjeksjon:</u> Hvis det er nødvendig å redusere blodtrykket hurtig, gis en dose på 50 mg ved intravenøs injeksjon (i løpet av 1 minutt), og behandlingen gjentas om nødvendig med 5 minutters intervaller til en tilfredsstillende respons inntreffer. Den totale dosen bør ikke overstige 200 mg.
	Maksimal effekt inntreffer vanligvis innen 5 minutter, og virkningen varer vanligvis i 6 timer, men kan vare så lenge som 18 timer.
	<u>Intravenøs infusjon:</u>

	Det skal brukes en 1 mg/ml oppløsning av labetalol, dvs. innholdet av to 20 ml ampuller (200 mg) fortynnet til 200 ml med de kompatible væskene til intravenøs infusjon som er indisert i pkt. 6.6. Infusjonshastigheten vil normalt være cirka 160 mg/time, men kan justeres i henhold til responsen etter legens skjønn. Den effektive dosen er vanligvis 50 til 200 mg, men infusjonen bør fortsettes til det oppnås en tilfredsstillende respons. Større doser kan kreves, spesielt hos pasienter med feokromocytom. Ved alvorlig svangerskapshypertensjon bør infusjonen gis saktere i starten og gradvis økes. Infusjonshastigheten bør starte på 20 mg/time, deretter doubles hvert 30. minutt til det oppnås en tilfredsstillende respons eller en infusjonshastighet på 160 mg/time.
Oppnå kontrollert hypotensjon under anestesi	For å oppnå kontrollert hypotensjon under anestesi anbefales en startdose på 10 til 20 mg labetalol for injeksjon intravenøst avhengig av pasientens alder og tilstand. Hvis tilfredsstillende hypotensjon ikke er oppnådd etter 5 min, økes dosen trinnvis med 5 til 10 mg til ønsket blodtrykksnivå er oppnådd. Gjennomsnittlige varighet av hypotensjon etter administrasjon av 20 til 25 mg labetalol, er 50 minutter.
Hypertensjon av andre årsaker	Gi infusjonen med en hastighet på 120–160 mg/time inntil en tilfredsstillende respons er oppnådd, og stopp så infusjonen. Den effektive dosen er vanligvis 50 til 200 mg, men større doser kan kreves, spesielt hos pasienter med feokromocytom.

Pediatrisk populasjon:

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

Administrasjonsmåte

Ta følgende forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet:

Pasienter må alltid ligge på rygg eller venstre side når de får legemidlet.

Unngå at pasienten reiser seg opp i de første 3 timene etter intravenøs administrasjon av labetalol, da kraftig ortostatisk hypotensjon kan forekomme.

4.3 Kontraindikasjoner

- Labetalol S.A.L.F. er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Ikke-selektive betablokkere bør ikke brukes hos pasienter som har astma eller en sykehistorie med obstruktive luftveissykdommer
- Labetalol S.A.L.F. er kontraindikert ved andre- eller tredjegrads 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-sinus-syndrom (inkluder sinoatrialt blokk) med mindre pacemaker er in situ
- Prinzmetal-angina
- Sinusknutedysfunksjon
- Ubehandlet feokromocytom

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lever sykdom

Forsiktighet må utvises ved leversykdom. Det foreligger svært sjeldne rapporter om alvorlig hepatocellulær skade ved labetalolbehandling. Leverskaden er vanligvis reversibel, og har forekommet etter både korttids- og langtidsbehandling. Imidlertid har levernekrose, i noen tilfeller med dødelig utfall, blitt rapportert. Behørige laboratorieprøver bør utføres ved første tegn eller symptom på leverdysfunksjon. Hvis det foreligger laboratoriebevis på leverskade eller pasienten har gulsott, må labetalolbehandlingen stoppes og ikke gjenopptas.

Det må utvises særlig forsiktighet når labetalol gis til pasienter med leversvikt, da disse pasientene metaboliserer labetalol langsommere enn pasienter uten leversvikt.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet må utvises når labetalol gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR = 15–29 ml/min / 1,73 m²).

Perifer vaskulær sykdom

Labetalol må 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.

Symptomatisk bradykardi

Hvis pasienten utvikler symptomatisk bradykardi, bør doseringen av labetalol reduseres.

Førstegrads atrioventrikulært blokk

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

Diabetes mellitus

Forsiktighet må utvises ved ukontrollert eller vanskelig kontrollerbar diabetes mellitus. I likhet med andre betablokkere kan labetalol maskere symptomene på hypoglykemi (takykardi og tremor) hos pasienter med diabetes. Den hypoglykemiske virkningen av insulin og orale hypoglykemiske midler kan forsterkes av betablokkere.

Labetalol S.A.L.F. inneholder 49,5 mg/ml glukosemonohydrat. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus.

Tyreotoksikose

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

Hypersensitivitet til betablokkere

Risiko for anafylaktisk reaksjon: Når pasienter med en historikk med alvorlige anafylaktiske reaksjoner på en rekke allergener tar betablokkere, kan de reagere sterkere på gjentatt eksponering,

enten det skjer uforvarende eller i diagnostisk eller terapeutisk sammenheng. Slike pasienter kan bli ikke-responsive overfor de vanlige dosene av adrenalin som brukes til å behandle en allergisk reaksjon.

Adrenalin

Hvis pasienter som får labetalol trenger adrenalinbehandling, må det brukes en redusert adrenalindose, da samtidig administrering av labetalol og adrenalin kan medføre bradykardi og hypertensjon (se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

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

Utslett og/eller tørre øyne

Det foreligger rapporter om utslett og/eller tørre øyne forbundet med bruken av betablokkere. De rapporterte forekomstene er små, og i de fleste tilfeller forsvant symptomene da legemidlet ble seponert. Gradvis seponering av legemidlet må vurderes hvis en slik reaksjon ikke kan forklares på annen måte.

Perioperativt atonisk irissyndrom, IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)

Forekomsten av IFIS (en variant av småpupillesyndrom) har blitt observert under kataraktkirurgi hos enkelte pasienter som behandles med, eller har blitt behandlet med tamsulosin. Man har også mottatt isolerte rapporter med andre alfa-1-blokkere, og muligheten av en klasseeffekt kan ikke utelukkes. Da IFIS kan føre til økt forekomst av komplikasjoner under kataraktoperasjoner, må øyekirurgen gjøres kjent med nåværende eller tidligere bruk av alfablokkere før operasjonen.

Hjertesvikt eller svak venstre ventrikkelfunksjon

Ekstra forsiktighet må utvises hos pasienter som lider av hjertesvikt eller nedsatt venstresidig systolisk funksjon. Labetalol er kontraindikert ved ukontrollert hjertesvikt, men kan brukes med forsiktighet hos pasienter som er godt kontrollert og symptomfrie. Hjertesvikt må kontrolleres med behørig behandling før bruk av labetalol.

Bruk av betablokkere innebærer en fare for å fremkalle eller forverre hjertesvikt eller obstruktiv lungesykdom. Ved hjertesvikt må den myokardiske kontraktiliteten opprettholdes og svikten kompenseres. Pasienter med nedsatt kontraktilitet, særlig eldre, må undersøkes regelmessig med hensyn til utvikling av hjertesvikt.

Det anbefales sterkt at behandlingen med Labetalolhydroklorid S.A.L.F. ikke avsluttes brått, særlig hos pasienter med hjertesvikt og pasienter med angina pectoris (risiko for eksaserbasjon av angina, hjerteinfarkt og ventrikkelflimmer).

Inhalasjonsanestetika

Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med inhalasjonsanestetika (se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon). Det er ikke nødvendig å avslutte behandlingen med Labetalol i forkant av anestesi, men pasienten bør få atropin intravenøst før induksjon. Labetalol kan forsterke de hypotensive effektene av flyktige anestetika.

Metabolsk acidose og feokromocytom

Forsiktighet må utvises ved metabolsk acidose og feokromocytom. Hos pasienter med feokromocytom kan labetalol administreres kun etter at tilstrekkelig alfablokk er oppnådd.

Kalsiumantagonister

Forsiktighet må utvises hvis labetalol brukes samtidig med kalsiumantagonister, særlig kalsiumantagonistene som påvirker kontraktilitet og AV-ledningsevne negativt.

Forsiktighet må utvises ved samtidig administrering av adrenalin, verapamil eller klasse I-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.

Akutt blødning

Under anestesi kan labetalol maskere de kompenserende fysiologiske responsene ved akutt blødning (takykardi og vasokonstriksjon). Det må derfor rettes spesiell oppmerksomhet mot blodtap og blodvolumet som vedlikeholdes.

Administrasjon

Det anbefales å overvåke blodtrykk og puls etter injeksjon og under infusjon. De fleste pasientene opplever en litt redusert puls; alvorlig bradykardi er uvanlig, men kan kontrolleres ved å injisere 1 til 2 mg atropin intravenøst.

Respiratorisk funksjon må observeres, særlig hos pasienter med kjent nedsatt funksjon.

Så snart blodtrykket er blitt tilstrekkelig redusert ved bolusinjeksjon eller infusjon, bør behandlingen erstattes av vedlikeholdsbehandling med labetalol-tabletter med en startdose på 100 mg to ganger daglig.

Labetalol-injeksjon er blitt administrert til pasienter med ukontrollert hypertensjon som allerede får andre hypotensive midler, inkludert betablokkerende legemidler, uten bivirkninger.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver glassampulle 20 ml, og er så godt som "natriumfritt"

Den kan imidlertid fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske. Dette bør tas i betraktning for pasienter på en kontrollert natriumdiett (se pkt. 6.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den hypotensive effekten av labetalol kan bli redusert ved bruk i kombinasjon med prostaglandinsyntesehemmere (NSAIDs). Dosejusteringer kan derfor være nødvendig. Additiv synergisme med andre antihypertensiva kan forekomme.

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

Nærvær av labetalolmetabolitter i urinen kan medføre uriktig forhøyde nivåer eller urinkatekolaminer, metanefrin, normetanefrin og vanillinmandelsyre (VMA) når det brukes fluorimetriske eller fotometriske målemetoder. Ved screening av pasienter som mistenkes å ha et feokromocytom og som behandles med labetalolhydroklorid, må det brukes en spesifikk metode som for eksempel væskekromatografi (HPLC) med fast-faseekstraksjon, for å bestemme nivåene av katekolaminer.

Det er vist at Labetalol reduserer opptak av radioisotoper av metaiodobenzylguanidin (MIBG). Forsiktighet må derfor utvises ved tolkning av resultater fra MIBG-scintigrafi.

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

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

Økt risiko for myokarddepresjon ved kombinasjon med klasse I-antiarytmika (deriblant disopyramid og kinidin) og amiodaron (klasse II-antiarytmika).

Risiko for uttalt bradykardi og hypotensjon ved kombinasjon med kalsiumantagonister med negativ inotrop virkning (deriblant verapamil og diltiazem). Dette gjelder særlig hos pasienter med svekket ventrikkelfunksjon og/eller ledningsforstyrrelser. Ved bytte 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 (deriblant nifedipin), kan øke risikoen for hypotensjon og føre til hjertesvikt hos pasienter med latent kardial insuffisiens. Digitalisglykosider i kombinasjon med betablokkere kan øke den atrioventrikulære ledningstiden. Labetalol kan forsterke digoksins virkning når det gjelder å redusere ventrikkelfrekvensen.

Betablokkere, spesielt ikke-selektive betablokkere, kan øke risikoen for hypoglykemi hos pasienter med diabetes og maskere symptomer på hypoglykemi, for eksempel takykardi og tremor, og forsinke normaliseringen av blodsukker etter insulinindusert hypoglykemi. Det kan være nødvendig å justere doseringen av perorale antidiabetika og insulin.

Forsiktighet må utvises ved generell anestesi av pasienter som bruker betablokkere. Betablokkere reduser risikoen for arytmier under anestesi, men kan føre til reduksjon av reflektorisk takykardi og øke risikoen for hypotensjon under anestesi. Det bør brukes et anestetisk middel med minst mulig grad av negativ inotrop virkning. Hjerterfunksjonen må overvåkes nøye og bradykardi på grunn av vagusdominans må korrigeres med 1–2 mg intravenøst administrert atropin (seponeres før kirurgisk inngrep, se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte).

Ved seponering hos pasienter som bruker både betablokkere og klonidin, må betablokkeren seponeres gradvis over flere dager før klonidin seponeres. Dette gjøres for å minske faren for en tilbakevendende hypertensiv krise som er en potensiell konsekvens av å seponere klonidin. Ved bytte fra klonidin til en betablokker er det derfor viktig å seponere klonidin gradvis og starte behandlingen med betablokker flere dager etter at klonidin er seponert.

Samtidig behandling med kolinesterasehemmere kan øke risikoen for bradykardi.

Samtidig behandling med alfastimulerende adrenergika kan øke risikoen for økt blodtrykk (for eksempel fenylpropanolamin og adrenalin), mens samtidig behandling med betastimulerende adrenergika medfører en gjensidig redusert virkning (motgifteffekt).

Samtidig bruk av ergotaminderivater kan øke risikoen for vasospastiske reaksjoner hos enkelte pasienter.

Det er vist at Labetalol øker biotilgjengeligheten til imipramin med mer enn 50% ved å hemme dets 2-hydroksylering. Labetalol i kombinasjon med imipramin kan øke effekten av imipramin. Samtidig bruk av trisykliske antidepressiva kan øke forekomsten av tremor.

Labetalol kan forsterke den hypotensive virkningen av flyktige anestetika. Forsterket blodtrykksfall kan inntreffe ved samtidig behandling med for eksempel nitrater, antipsykotika (fentiazinderivater som klorpromazin) og andre antipsykotika og antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Basert på erfaring fra svangerskap forventes det ikke at labetalol øker risikoen for medfødte misdannelser. Dyrestudier indikerer ikke teratogen effekt. Det er imidlertid blitt observert toksisitet på embryoføtal utvikling (se pkt. 5.3). På grunn av den farmakologiske virkningen av alfa- og beta-reseptorblokkering, må negative virkninger på fosteret og den nyfødte ved bruk i senere stadier av svangerskapet (bradykardi, hypotensjon, respiratorisk depresjon, hypoglykemi) tas i betraktning, da labetalol passerer placentabarrieren. Nøye overvåkning i 24–48 timer etter fødsel er påkrevd. Betablokkere kan redusere blodtilstrømningen til livmoren.

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

Amming:

Labetalol skilles ut i morsmelk i små mengder (omtrent 0,004–0,07 % av den maternelle dosen). Det må utvises forsiktighet når labetalol administreres til ammende kvinner. Smerter i brystvortene og Raynauds fenomen i brystvorten er rapportert (se pkt. 4.8).

Fertilitet

Det foreligger ikke humane data om labetalols potensielle effekter på fertilitet. Ikke-kliniske data anses utilstrekkelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som er observert med labetalol-injeksjon, og samlet fra rapporter etter markedsføring, omfatter: kongestiv hjertesvikt, ortostatisk hypotensjon, hypersensitivitet, medikamentfeber, prøver som viser forhøyede verdier på leverfunksjonstester, nasal tilstopping og erekttil dysfunksjon.

Tabell med oversikt over bivirkninger

Følgende konvensjon er brukt til klassifisere hyppighet:

Svært vanlige $\geq 1/10$

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

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

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

Svært sjeldne $< 1/10\ 000$

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Bivirkninger merket med # er vanligvis forbigående og forekommer i de første få ukene av

behandlingen.

Organklassesystem		Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Hypersensitivitet, medikamentfeber
Hjertesykdommer	Vanlige	Kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Bradykardi
	Svært sjeldne	Hjerteblokk
Karsykdommer	Vanlige	Ortostatisk hypotensjon #
	Svært sjeldne	Forverring av Raynauds syndrom
Sykdommer i respirasjonsorganer, toraks og mediastinum	Vanlige	Nasal tilstopping #
	Mindre vanlige	Bronkospasme
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyede leverfunksjonsverdier
	Svært sjeldne	Hepatitt, hepatocellulær gulsott, kolestatisk gulsott, levernekrose
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erekttil dysfunksjon
	Ikke kjent	Smerter i brystvortene, Raynauds fenomen i brystvorten

Beskrivelse av valgte bivirkninger:

Forstyrrelser i immunsystemet

Rapporterte hypersensitivitetsreaksjoner omfatter utslett, pruritus, dyspné og svært sjelden medikamentfeber og angioødem.

Karsykdommer

Uttalt ortostatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter som tillates å reise seg før det har gått 3 timer etter mottak av labetalol-injeksjon.

Sykdommer i lever og galleveier

Tegn og symptomer 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 kan forventes, for eksempel uvanlig sterk stillingsavhengig hypotensjon og av og til bradykardi. Oligurisk nyresvikt har blitt rapportert etter massiv overdosering av labetalol, gitt oralt. I ett tilfelle kan bruken av dopamin for å øke blodtrykket ha forverret nyresvikten.

Behandling:

Pasienter bør ligge på ryggen med beina hevet.

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

Hemodialyse fjerner mindre enn 1 % labetalolhydroklorid fra kretsløpet.

Videre behandling bør gis etter det som er klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alfa- og betablokkere, ATC-kode: C07AG01

Virkningsmekanisme

Labetalol senker blodtrykket ved å blokkere perifere arteriolære alfa-adrenoseptorer, noe som reduserer perifer motstand, og beskytter samtidig hjertet mot refleksympatisk aktivering som ellers ville inntreffe, ved hjelp av betablokkering.

Farmakodynamiske virkninger

Hjertets pumpekraft reduseres ikke signifikant ved hvile eller etter moderat trening. Det systoliske blodtrykket under trening øker mindre enn normalt mens de tilsvarende endringene i diastolisk blodtrykk er stort sett normalt. Alle disse effektene forventes å være til fordel for pasienter med hypertensjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk

Kjemisk sett består labetalol av fire stereoisomerer med ulike farmakodynamiske virkninger.

Distribusjon

Omtrent 50 % av labetalol i blodet er proteinbundet. Kun ubetydelige mengder av labetalol krysser blod-hjernebarrieren i dyrestudier. Labetalol krysser placentabarrieren og skilles ut i morsmelk.

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 uendret ut i urin og galle. Labetalols plasmahalveringstid er cirka 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 cirrose ble eksponering for oral labetalol økt omtrent tre ganger i forhold til friske kontrollpasienter. Det var stor variasjon mellom pasienter både i forsøksgruppen og i kontrollgruppen (omtrent 2,5 ganger). Det kan være nødvendig med lavere

orale labetaloldoser til pasienter med nedsatt leverfunksjon (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 potensial ved undersøkelser gjort *in vitro*- og *in vivo*.

Labetalol viste ingen tegn til karsinogenitet ved langtidsstudier utført på mus og rotter. Det ble ikke observert teratogenisitet hos rotter og kaniner ved orale doser på 6 og 4 ganger maksimalt anbefalt human dose. Det ble observert økt antall fosterresorpsjoner hos begge artene ved doser tilnærmet maksimalt anbefalt human dose. En teratologistudie som ble utført med labetalol på kaniner ved intravenøse doser opptil 1,7 ganger maksimalt anbefalt human dose, avslørte ingen tegn på legemiddelrelatert skade på fosteret.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

glukosemonohydrat;
dinatriumedetat;
vann til injeksjonsvæsker;
natriumhydroksid og saltsyre (for pH-justering).

6.2 Uforlikeligheter

Det er påvist at Labetalol-injeksjon er uforenlig med natron-injeksjon ved 4,2 % masse/volum

6.3 Holdbarhet

2 år.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C, 30 °C og 40 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid ved bruk og oppbevaringsforhold før bruk som normalt ikke bør være over 24 timer ved 2 til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsforhold.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakke med 5x20 ml (glassampulle).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Labetalol skal kun fortynnes med kompatible intravenøse infusjonsvæsker under aseptiske forhold.

Labetalol-injeksjon er kompatibel med følgende intravenøse infusjonsvæsker:

- 5 % glukose.
- 0,18 % natriumklorid og 4 % glukose.
- 0,3 % kaliumklorid og 5 % glukose.
- Ringer-laktat.
- 0,9 % natriumklorid.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico via Marconi, 2 - 24069 Cenate Sotto (BG) Italia
- Tlf: +39 035 940097

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

15-10881

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

08.12.2016 / 02.11.2021

10. OPPDATERINGSDATO

05.07.2024