

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.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Labetalol S.A.L.F. 5 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje 5 mg labetalol-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem: 1 ml obsahuje 49,5 mg monohydrátu glukózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Labetalol S.A.L.F. je čirý, bezbarvý roztok a dodává se v ampulce z čirého skla.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Těžká hypertenze, včetně těžké hypertenze v těhotenství, kdy je nutné rychlé dosažení kontroly krevního tlaku.
- Může být použit při anestezii k dosažení řízené hypotenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Labetalol S.A.L.F. injekční roztok je indikován pro intravenózní použití u hospitalizovaných pacientů.

Populace

Dospělí

Indikace	Dávka
Závažná hypertenze	<u>Bolusová injekce:</u> Pokud je nutné rychle snížit krevní tlak, měla by být podána dávka 50 mg intravenózní injekcí (v průběhu 1 minuty) a v případě potřeby opakovat v 5minutových intervalech, dokud nedojde k uspokojivé odpovědi. Celková dávka by neměla překročit 200 mg. Maximální účinek se obvykle dostaví do 5 min a doba trvání účinku je obvykle asi 6 h, ale může trvat až 18 h.

	<u>Intravenózní infuze:</u> Je třeba použít roztok labetalolu o koncentraci 1 mg/ml, tj. obsah dvou 20 ml ampulí (200 mg) zředěných na 200 ml s kompatibilními infuzními roztoky pro intravenózní použití uvedenými v bodě 6.6. Rychlost infuze by se měla obvykle pohybovat kolem 160 mg/h, ale může být upravena podle odezvy a dle uvážení lékaře. Účinná dávka je obvykle 50 až 200 mg, ale infuze by měla být podávána, dokud není dosaženo uspokojivé odpovědi, vyšší dávky mohou být potřebné zejména u pacientů s feochromocytomem. V případě těžké těhotenské hypertenze se infuze podává pomaleji se zvyšující se rychlostí. Rychlost infuze by měla začít na 20 mg/h a poté ji každých 30 minut zdvojnásobovat, dokud nedojde k dosažení uspokojivé odpovědi nebo dosažení dávky 160 mg/h.
Dosažení kontrolovaného hypotenze během anestezie	K dosažení řízené hypotenze během anestezie je doporučená počáteční dávka labetalolu pro injekce 10 až 20 mg intravenózně v závislosti na věku a stavu pacienta. Pokud není dosaženo uspokojivé hypotenze po 5 minutách, měla by být dávka zvyšována o 5 až 10 mg, dokud není dosaženo požadované hladiny krevního tlaku. Průměrná doba trvání hypotenze po podání 20 až 25 mg labetalolu je 50 min.
Hypertenze způsobená jinými příčinami	Podávejte infuzi rychlostí 120-160 mg/h, dokud nedojde k uspokojivé odpovědi a poté infuzi zastavte. Účinná dávka je obvykle 50 až 200 mg, ale může být nutné podat i vyšší dávky, zejména u pacientů s feochromocytomem.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost labetalolu u pediatrických pacientů ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání:

Opatření, která je třeba dodržet při manipulaci s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním:

Pacienti mají dostat lék vždy v poloze vleže na zádech nebo na levém boku.

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

4.3 Kontraindikace

- Přípravek Labetalol S.A.L.F. je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Neselektivní betablokátory by neměly být podávány pacientům s astmatem nebo s anamnézou obstrukční plicní nemoci.

- Přípravek Labetalol S.A.L.F. je kontraindikován u srdeční blokády druhého nebo třetího stupně (pokud není zaveden kardiostimulátor), kardiogenního šoku a dalších stavů spojených se závažnou a prolongovanou hypotenzí nebo závažnou bradykardií
- Nekompensované srdeční selhání
- Nestabilní/nekontrolovaná srdeční insuficience
- Syndrom nemocného sinu (včetně sinusové síňové blokády), pokud není kardiostimulátor na místě
- Prinzmetalova angina pectoris
- Dysfunkce sinusového uzlu
- Neléčený feochromocytom

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Onemocnění jater

Při onemocnění jater je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Velmi vzácně bylo zaznamenáno závažné hepatocelulární poškození způsobené léčbou labetalolem. Jaterní poškození je obvykle reverzibilní a vyskytlo se jak u krátkodobé, tak i dlouhodobé léčby. Byly hlášeny případy jaterní nekrózy, některé s fatálními následky. 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 žloutenka, měla by být léčba labetalolem ukončena a neměla by být znovu zahájena.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat použití labetalolu u pacientů s poruchou funkce jater, protože tito pacienti metabolizují labetalol pomaleji než pacienti bez jaterního onemocnění.

Porucha funkce ledvin

Opatrnost se doporučuje při použití labetalolu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} = 15\text{--}29 \text{ ml/min /1,73m}^2$).

Periferní cévní onemocnění

Labetalol by měl být používán s opatrností u pacientů s periferním cévním onemocněním, protože jejich příznaky se mohou zhoršit. Opatrnost se doporučuje u pacientů s periferním arteriálním onemocněním (Raynaudův syndrom, intermitentní klaudikace), protože labetalol může jejich příznaky zhoršit. Alfa-blokátory mohou zabránit nepříznivému účinku beta-blokátorů.

Symptomatická bradykardie

Pokud se u pacienta objeví symptomatická bradykardie, je třeba snížit dávku labetalolu.

Atrioventrikulární blokáda prvního stupně

Vzhledem k negativnímu vlivu léčivých přípravků blokujících beta-adrenoreceptory na atrioventrikulární vedení, by měl být labetalol podáván s opatrností pacientům s atrioventrikulárním bloádou prvního stupně.

Diabetes mellitus

V případě nekontrolovaného nebo obtížně kontrolovatelného diabetes mellitus je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Stejně jako u jiných beta-adrenoreceptory blokujících léčivých přípravků, může labetalol maskovat příznaky hypoglykémie (tachykardie a třes) u diabetických pacientů. Hypoglykemický účinek inzulínu a perorálních hypoglykemických přípravků může být beta-blokátory zesílen.

Labetalol S.A.L.F. obsahuje 49,5 mg/ml monohydrátu glukózy. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s diabetes mellitus.

Tyreotoxikóza

Beta-blokátory mohou maskovat příznaky tyreotoxikózy, ale funkce štítné žlázy není změněna.

Přecitlivělost na beta-blokátory

Riziko anafylaktické reakce: Pacienti s anamnézou těžké anafylaktické reakce na různé alergen, mohou být citliví na opakované provokace, ať už náhodné, diagnostické nebo terapeutické. Tito pacienti nemusí reagovat na obvyklé dávky epinefrinu používaných k léčbě alergické reakce.

Adrenalin

Pokud pacienti dostávající labetalol vyžadují léčbu adrenalinem, měla by být dávka adrenalinu snížena, protože souběžné podávání labetalolu s adrenalinem může vést k bradykardii a hypertenzi (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a další interakce).

Pokud je hladina adrenalinu v krvi značně zvýšená, jako je tomu u feochromocytomu, může labetalol způsobit paradoxní zvýšení krevního tlaku.

Kožní vyrážky a/nebo suché oči

V souvislosti s užíváním beta-blokátorů byly hlášeny kožní vyrážky a/nebo suché oči.

Hlášený výskyt je nízký a ve většině případů příznaky ustoupily po ukončení léčby. Postupné vysazení léku by mělo být zváženo, pokud se objeví taková reakce a nelze ji vysvětlit jinak.

Intraoperační syndrom plovoucí duhovky

Výskyt intraoperačního syndromu plovoucí duhovky (IFIS, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován při operaci šedého zákalu u některých pacientů, kteří jsou nebo byli dříve léčeni tamsulosinem. Ojedinelá hlášení se týkala jiných alfa-1-blokátorů a nelze vyloučit riziko účinku třídy léků. Vzhledem k tomu, že IFIS může vést ke zvýšení výskytu komplikací při operaci šedého zákalu, měl by být oční chirurg před zákrokem informován o současném nebo předchozím užívání alfa-1-blokátorů.

Srdeční selhání nebo zhoršená funkce levé srdeční komory

Zvláštní opatrnosti je třeba dbát u pacientů se srdečním selháním nebo poruchou systolické funkce levé komory. Labetalol je kontraindikován u nekontrolovaného srdečního selhání, ale může být použit s opatrností u pacientů, kteří jsou dobře kontrolováni a jsou asymptomatictí. Srdeční selhání by mělo být kontrolováno vhodnou léčbou před použitím labetalolu.

Užívání beta-blokátorů s sebou nese zvýšené riziko vyvolání nebo zhoršení srdečního selhání nebo obstrukční plicní nemoci. V případě srdečního selhání by měla být zachována kontraktilita myokardu a selhání by mělo být kompenzováno. Pacienti se sníženou kontraktilitou, zejména starší pacienti, by měli být pravidelně sledováni, zda nedochází k rozvoji srdečního selhání.

Důrazně se doporučuje, aby léčba labetalol-hydrochloridem nebyla náhle přerušena, zejména u pacientů se srdečním selháním a pacientů s anginou pectoris (riziko zhoršení stavu angina pectoris, infarktu myokardu a fibrilace komor).

Inhalační anestetika

Při souběžné léčbě inhalačními anestetiky je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a další interakce). Léčba labetalolem se nemusí před zahájením anestezie přerušit, ale před zahájením anesteziologické léčby by měl být pacientovi podán intravenózně atropin. Labetalol může zesilovat hypotenzní účinky těkavých anestetik.

Metabolická acidóza a feochromocytom

Opatrnosti je třeba u metabolické acidózy a feochromocytomu. U pacientů s feochromocytomem by měl být labetalol podáván až po dosažení adekvátní alfa-blokády.

Antagonisté vápníku

Při současném užívání labetalolu s antagonisty vápníku je třeba dbát zvýšené opatrnosti, zejména pokud jde o " blokátory vápníkových kanálů", které negativně ovlivňují kontraktilitu a AV vedení.

Při současném podávání adrenalinu, verapamilu nebo antiarytmik třídy 1 je třeba postupovat opatrně (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a další interakce).

Beta-blokátory mají negativní inotropní účinek, ale neovlivňují pozitivní inotropní účinek digoxinu.

Náhlé krvácení

Během anestezie může labetalol maskovat kompenzační fyziologické reakce na náhlé krvácení (tachykardie a vazokonstrikce). Krevní ztráty a udržovaný objem krve proto musí být pečlivě sledovány.

Administrace

Doporučuje se monitorování krevního tlaku a srdeční frekvence po injekci a během infuze. U většiny pacientů dochází k mírnému snížení srdeční frekvence. Těžká bradykardie je neobvyklá, ale lze ji upravit podáním atropinu v dávce 1 až 2 mg intravenózně.

Je třeba sledovat respirační funkce, zejména u pacientů se známou poruchou.

Po snížení krevního tlaku na odpovídající úroveň bolusovou injekcí nebo infuzí, léčba by měla být nahrazena udržovací léčbou tabletami labetalolu v počáteční dávce 100 mg dvakrát denně. Injekce labetalolu byla podávána pacientům s nekontrolovanou hypertenzí, kteří již dostávali jiná antihypertenziva včetně beta-blokátorů, bez nežádoucích účinků.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 20 ml skleněné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Lze jej však ředit v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). To by mělo být zvaženo u pacientů s kontrolovaným příjmem sodíku (viz bod 6.6)

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a další interakce

Hypotenzní účinek labetalolu může být snížen, pokud se používá v kombinaci s inhibitory syntézy prostaglandinů (NSAID). Proto může být nutné upravit dávkování. Může dojít k interakci s jinými antihypertenzivy.

Labetalol fluoreskuje v alkalických roztocích při excitační vlnové délce 334 nanometrů a při fluorescenční vlnové délce 412 nanometrů, a proto může při analýze interagovat s některými fluorescenčními látkami, včetně katecholaminů.

Přítomnost metabolitů labetalolu v moči může vést ke stanovení falešně zvýšených hladin hladiny katecholaminů v moči, metanefrinu, normetanefrinu a kyseliny vanilmandlové, pokud jsou měřeny pomocí fluorimetrické nebo fotometrické metody. U pacientů s podezřením na feochromocytom a léčených labetalol-hydrochloridem by měla být použita specifická metoda pro stanovení hladiny katecholaminů, např. vysoce výkonná kapalinová chromatografie s extrakcí na pevné fázi.

Bylo prokázáno, že labetalol snižuje vychytávání radioizotopů metajodobenzylguanidinu (MIBG).

Při interpretaci výsledků scintigrafie MIBG je proto třeba postupovat opatrně.

Současné podávání labetalolu a adrenalinu může vést k bradykardii a hypertenzi (viz. bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Opatrnosti je třeba, pokud je labetalol používán současně s antiarytmiky třídy 1 nebo s antagonisty vápníku typu verapamilu.

Zvýšené riziko deprese myokardu v kombinaci s antiarytmiky I. třídy (např. disopyramid a chinidin) a amiodaron (antiarytmika třídy II).

Riziko závažné bradykardie a hypotenze v kombinaci s antagonisty vápníku s negativním inotropním účinkem (např. verapamil, diltiazem), zejména u pacientů s poruchou funkce komor a/nebo poruchy vedení. Při přechodu z antagonisty vápníku na beta-blokátor nebo naopak by měla být zahájena nová intravenózní léčba až po uplynutí nejméně 48 hodin od podání předchozí léčby.

Současná léčba antagonisty vápníku, které jsou deriváty dihydropyridinu (např. nifedipinem) může zvýšit riziko hypotenze a může vést k srdečnímu selhání u pacientů s latentní kardiální insuficiencí. Digitalisové glykosidy v kombinaci s beta-blokátory mohou prodloužit atrioventrikulární dobu vedení. Labetalol může zvýšit účinek digoxinu na snížení frekvence stahů komor.

Beta-blokátory, zejména neselektivní beta-blokátory, mohou zvýšit riziko hypoglykémie u diabetických pacientů a maskovat příznaky hypoglykémie, jako je tachykardie a třes. Mohou zpozdit normalizaci hladiny glukózy v krvi po hypoglykémii vyvolané inzulinem. Může být nutná úprava dávek perorálních antidiabetik a inzulinu.

Při celkové anestezii pacientů užívajících beta-blokátory je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Beta-blokátory snižují riziko arytmií během anestezie, ale mohou vést ke snížení reflexní tachykardie a zvýšit riziko hypotenze během anestezie. Jako anestetikum se doporučuje přípravek s co nejnižším stupněm negativně inotropního účinku. Srdeční funkce musí být pečlivě monitorována a bradykardie způsobená vagovou dominancí by měla být korigována intravenózním podáním atropinu 1-2 mg intravenózně (vysazení před operací, viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Vysazení betablokátorů i klonidinu u pacientů užívajících oba přípravky současně musí být provedeno postupně. Beta-blokátory musí být vysazeny několik dní před vysazením klonidinu. Je to proto, aby se snížila možná rebound hypertenzní krize, která je důsledkem vysazení klonidinu. Při přechodu z klonidinu na beta-blokátor je důležité vysadit klonidin postupně a zahájit léčbu betablokátozem několik dní po vysazení klonidinu.

Současná léčba inhibitory cholinesterázy může zvýšit riziko bradykardie.

Souběžná léčba stimulačními adrenergními stimulanty může zvýšit riziko hypertenze (např. fenylpropanolamin a adrenalin), zatímco souběžná léčba beta stimulujícími adrenergiky vede ke vzájemnému snížení účinku (antidotující účinek).

Současné užívání ergotaminových derivátů může u některých pacientů zvýšit riziko vazospastických reakcí.

Bylo prokázáno, že labetalol zvyšuje biologickou dostupnost imipraminu o více než 50 % prostřednictvím inhibice jeho 2-hydroxylace. Labetalol v kombinaci s imipraminem může zvýšit účinek imipraminu. Současné užívání tricyklických antidepresiv může zvýšit výskyt třesu.

Labetalol může zesilovat hypotenzní účinek těkavých anestetik.

Ke zvýšené hypotenzi může dojít v případě současného užívání např. nitrátů, antipsychotik (fenothiazinových derivátů, jako je chlorpromazin), jiných antipsychotik a antidepresiv.

4.6 Plodnost, těhotenství a kojení

Těhotenství

Na základě zkušeností s těhotenstvím u lidí se neočekává, že by labetalol zvyšoval riziko vzniku vrozených vývojových vad. Studie na zvířatech nenaznačují teratogenitu. Nicméně toxicita na embryofetální vývoj byla zaznamenána (viz bod 5.3). Vzhledem k farmakologickému účinku blokády alfa- a beta-adrenoceptorů při užívání v druhé polovině těhotenství se mohou vyskytnout nežádoucí účinky u plodu a novorozence (bradykardie, hypotenze, respirační deprese a hypoglykémie), protože labetalol prochází placentární bariérou. Pečlivé sledování po porodu je nutné po 24–48 hodin. Beta-blokátory mohou snížit průtok krve dělohou.

Labetalol by měl být během těhotenství používán pouze pokud jeho přínos pro matku převýší jeho potenciální riziko pro plod.

Kojení

Labetalol se vylučuje do mateřského mléka v malém množství (přibližně 0,004-0,07 % dávky podané matce). Dosud nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Při podávání labetalolu kojícím ženám je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Byly hlášeny bolesti bradavek a Raynaudův fenomén (viz bod 4.8).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích labetalolu na fertilitu u lidí. Neklinické údaje jsou považovány za nedostatečné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované při injekčním podání labetalolu a získané z postmarketingových dat zahrnují: srdeční selhání, posturální hypotenzi, precitlivělost, horečku vyvolanou lékem, zvýšené hodnoty jaterních testů, ucpaný nos a erektilní dysfunkci.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Pro klasifikaci četnosti byla použita následující konvence:

Velmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Méně časté $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Vzácné $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$

Velmi vzácné $< 1/10\,000$

Není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů)

Nežádoucí účinky označené # jsou obvykle přechodné a vyskytují se během několika prvních týdnů léčby.

Orgánový systém		Nežádoucí účinky
Imunitní systém	Časté	Přecitlivělost, horečka vyvolaná léky
Srdeční poruchy	Časté	Srdeční selhání
	Vzácné	Bradykardie
	Velmi vzácné	Srdeční blokáda
Cévní poruchy	Časté	#Posturální hypotenze
	Velmi vzácné	Exacerbace Raynaudova syndromu
Respirační, hrudní a Mediastinální poruchy	Časté	#Ucpaný nos
	Méně časté	Bronchospasmus
Játra a žlučové cesty	Časté	Zvýšené jaterní funkční testy
	Velmi vzácné	Hepatitida, hepatocelulární žloutenka, cholestatická žloutenka, jaterní nekróza
Reprodukční orgány Mléčná žláza	Časté	Erektální dysfunkce
	Není známo	Bolest bradavek, Raynaudův fenomén bradavek

Popis některých nežádoucích účinků:

Imunitní systém

Mezi hlášené reakce z přecitlivělosti patří vyrážka, pruritus, dušnost a ve velmi vzácných případech lékem vyvolaná horečka a angioedém.

Cévní poruchy

Výrazná posturální hypotenze se může objevit, pokud je pacientům dovoleno zaujmout vzpřímenou polohu do 3 hodin po podání injekce labetalolu.

Hepatobiliární poruchy

Příznaky poruch jater a žlučových cest jsou obvykle reverzibilní při ukončení podávání léčivého přípravku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy

Lze očekávat závažné kardiovaskulární účinky, např. nadměrnou posturální hypotenzi a v některých případech i bradykardii. Po masivním předávkování labetalolem perorálně bylo hlášeno oligurické renální selhání. V jednom případě podání dopaminu ke zvýšení krevního tlaku pravděpodobně zhoršilo renální selhání.

Léčba

Pacienti by měli být uloženi vleže na zádech se zvednutýma nohama. Parenterální adrenergní/anticholinergní léčba by měla být podávána podle potřeby, aby se zlepšil krevní oběh.

Hemodialýzou se z oběhu odstraní méně než 1 % labetalol-hydrochloridu.

Další postup by měl být podle klinické indikace nebo podle doporučení národního toxikologického centra, pokud je k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Labetalol snižuje krevní tlak bloádou periferních arteriolárních alfa-adrenoreceptorů, což vede ke snížení periferní rezistence a současnou beta-bloádou chrání srdce před reflexním účinkem zvýšeného tonu sympatiku, ke kterému by jinak došlo.

Farmakodynamické účinky

Srdeční výdej není významně snížen v klidu ani po mírné zátěži. Zvýšení systolického krevního tlaku během cvičení je menší, ale odpovídající změny diastolického tlaku jsou v podstatě normální. Lze očekávat, že všechny tyto účinky budou prospěšné pro pacienty s hypertenzí.

5.2 Farmakologické vlastnosti

Farmakokinetika

Labetalol se chemicky skládá ze čtyř stereoizomerů s různými farmakodynamickými účinky.

Distribuce

Přibližně 50 % labetalolu v krvi je vázáno na bílkoviny. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že pouze zanedbatelné množství léčiva prochází hematoencefalickou bariérou. Labetalol prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Metabolismus

Labetalol je metabolizován především konjugací na neaktivní glukuronidové metabolity.

Eliminace

Glukuronidové metabolity se vylučují močí i žlučí do stolice. Méně než 5 % dávky labetalolu se vylučuje v nezměněné formě močí a žlučí. Plazmatický poločas labetalolu je přibližně 4 h.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce jater

Labetalol podléhá při perorálním podání významnému, ale variabilnímu first-pass metabolismu. Ve studii s 10 pacienty s histologicky prokázanou cirhózou byla expozice perorálnímu labetalolu zvýšená přibližně trojnásobně ve srovnání se zdravými kontrolami. Variabilita mezi jednotlivými subjekty u obou pacientů i kontrolách byla vysoká (přibližně 2,5násobná). Pacientům s poruchou funkce

jater je třeba podat nižší perorální dávky labetalolu (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenní, mutagenní a teratogenní účinky

Ve studiích in vitro a in vivo nebyl prokázán žádný mutagenní potenciál.

Labetalol neprokázal v dlouhodobých studiích na myších a potkanech žádnou karcinogenitu. Teratogenita nebyla zjištěna u potkanů a králíků při perorálních dávkách 6 a 4násobku maximální doporučené dávky pro člověka. U obou druhů byly pozorovány zvýšené resorpce plodu při dávkách blížících se maximální doporučené dávce pro člověka. Teratologická studie provedená s labetalolem u králíků při intravenózních dávkách až do 1,7násobku maximální doporučené dávky pro člověka neodhalila žádné známky poškození plodu v souvislosti s léčivem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát glukózy

Disodná sůl EDTA

Voda pro injekci

Hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Bylo prokázáno, že injekční labetalol je inkompatibilní s injekčním hydrogenuhličitanem sodným BP 4,2 % W/V.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku v otevřeném obalu byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C, 30 °C a 40 °C. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije okamžitě, uživatel je zodpovědný za stav výrobku před použitím a dobu skladování, která by obvykle neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení 5 x 20 ml (skleněná ampule)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Labetalol by měl být ředěn pouze kompatibilními infuzními roztoky za aseptických podmínek. Injekční labetalol je kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

- 50 mg/ml dextróza
- 1,8 mg/ml chlorid sodný a 40 mg/ml dextróza
- 3 mg/ml chlorid draselný a 50 mg/ml dextróza
- Ringer laktát pro infuzi
- 0,9 % chlorid sodný

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

53434

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2016-12-19/2021-11-02

10. DATUM REVIZE TEXTU

2024-07-08