

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trandate 100 mg-Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle enthält 100 mg Labetalol-Hydrochlorid (5 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-, Infusionslösung

Lösung zur intravenösen Injektion oder zur Bereitung einer intravenösen Infusion.

Klare, farblose oder nahezu farblose Lösung; pH: 3,5-4,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur raschen Blutdrucksenkung bei Hochdruckkrisen stationär aufgenommener Patienten. Um solche handelt es sich, wenn der diastolische Blutdruck höher als 140-150 mmHg (18,7 - 20 kPa) ist oder wenn kardiale bzw. zerebrale Symptome (Lungenödem bzw. Kopfschmerz, Sehstörungen) von einem diastolischen Blutdruck von mehr als 120-130 mmHg (16-17,3 kPa) begleitet sind.

Ferner kann Labetalol zur kontrollierten Blutdrucksenkung während der Anästhesie angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Trandate 100 mg-Ampullen sind zur intravenösen Anwendung bei stationär aufgenommenen Patienten bestimmt.

Erwachsene

Indikation	Dosis
Zur raschen Blutdrucksenkung bei Hochdruckkrisen stationär aufgenommener Patienten	<u>Bolus-Injektion:</u> Wenn eine schnelle Senkung des Blutdrucks erforderlich ist, sind 50 mg Labetalol-Hydrochlorid langsam intravenös (mindestens eine Minute lang, bis zu 3 Minuten) zu injizieren. Bei Bedarf kann diese Dosis in Intervallen von 5 Minuten wiederholt werden, bis ein ausreichendes Ansprechen erreicht ist. Die Gesamtdosis darf 200 mg nicht überschreiten.

	<p>Die stärkste Wirkung tritt für gewöhnlich 5 Minuten nach der Injektion ein. Die durchschnittliche Wirkungsdauer beträgt 6 Stunden, kann aber bis zu 18 Stunden anhalten.</p> <p>Die Applikationsgeschwindigkeit ist individuell der Reaktion des Patienten anzupassen.</p> <p><u>Intravenöse Infusion:</u> Es ist eine Lösung von 1 mg/ml Labetalol zu verwenden, d.h., der Inhalt von zwei 20-ml-Ampullen (200 mg Labetalol-Hydrochlorid) wird mit einer sterilen isotonen Basisinfusionslösung auf 200 ml verdünnt. Siehe hierzu Abschnitt 6.6. „Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung“.</p> <p>Die Infusionsgeschwindigkeit liegt bei 120 mg/h. Sie kann entsprechend dem Ansprechen des Patienten nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 160 mg/h. Die wirksame Dosis liegt normalerweise bei 50 bis 200 mg Labetalol-Hydrochlorid, doch ist die Infusion fortzusetzen, bis ein ausreichendes Ansprechen eingetreten ist. Möglicherweise sind höhere Dosierungen notwendig, insbesondere bei Patienten mit Phäochromozytom.</p>
<p>Kontrollierte Blutdrucksenkung während Anästhesie</p>	<p>Für eine kontrollierte Blutdrucksenkung während einer Vollnarkose beträgt die empfohlene Anfangsdosis für die intravenöse Labetalol-Injektion je nach Alter und Zustand des Patienten 10 bis 20 mg Labetalol-Hydrochlorid.</p> <p>Wenn nach fünf Minuten keine zufriedenstellende Blutdrucksenkung erreicht ist, werden - sofern die Pulsfrequenz über 60/min liegt - schrittweise 5 bis 10 mg verabreicht, bis der gewünschte Blutdruck erreicht ist.</p> <p>Die durchschnittliche Dauer der Blutdrucksenkung nach Gabe von 20 bis 25 mg Labetalol-Hydrochlorid beträgt 50 Minuten.</p>

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Atemfunktionsstörung

Die Atemfunktion ist besonders bei Patienten mit bekannten Funktionsstörungen zu beobachten.

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis im Allgemeinen nicht reduziert werden. Doch ist Vorsicht geboten, wenn Labetalol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz angewendet wird (GFR =15-29 ml/min/1.73 m² (siehe Abschnitt 4.4)).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Labetalol bei Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion angewendet wird, da diese Patienten Labetalol langsamer als normale Patienten metabolisieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht erwiesen. Die Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Es sind keine spezifischen Daten zur Anwendung bei älteren Patienten erhältlich.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Zur langsamen intravenösen Injektion oder zur Bereitung einer intravenösen Infusion.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels:

Das Arzneimittel darf den Patienten nur in Rückenlage oder linker Seitenlage verabreicht werden.

Ein Aufrichten des Patienten nach intravenöser Verabreichung von Labetalol ist für 3 Stunden zu vermeiden, da es dabei zu einer übermäßig ausgeprägten orthostatischen Hypotonie kommen könnte.

Eine zu abrupte Blutdrucksenkung ist wegen der Gefahr einer Enzephalomalazie zu vermeiden.

Überwachung

Während der Infusion soll der Blutdruck mit einem Monitor laufend überwacht werden. Ferner ist eine Monitor-Überwachung der Herzaktivität nach der Injektion und während der Infusion zu empfehlen. Bei den meisten Patienten tritt eine leichte Senkung der Herzfrequenz auf; eine schwere Bradykardie tritt selten auf, sie kann mit 1–2 mg Atropin intravenös behoben werden. Die Atemfunktion soll bei Patienten mit vermuteter oder schon bestehender Atmungsinsuffizienz sorgfältig überwacht werden.

Dauer der Anwendung

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung hat – speziell bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen – nicht abrupt, sondern ausschleichend über mehrere Tage zu erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unbehandelte oder nicht kompensierte Herzinsuffizienz
- Cor pulmonale
- kardiogener Schock
- schwere Hypotonie
- AV-Block 2. und 3. Grades (außer bei vorhandenem Schrittmacher)
- hochgradige Bradykardie (< 50 Schläge/min),
- gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern oder Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ und vom Diltiazem-Typ
- Patienten mit Asthma bronchiale oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese
- akuter Myokardinfarkt

- Sinusknotensyndrom und sinuatrialer Block (außer bei vorhandenem Schrittmacher)
- Prinzmetal Angina
- metabolische Azidose
- unbehandeltes Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klasse I-Antiarrhythmika

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit Klasse I-Antiarrhythmika.

Fettstoffwechselstörungen

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen.

Psoriasis

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familien-Anamnese sollte die Verordnung von Trandate nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Herzinsuffizienz oder eine schlechte linksventrikuläre systolische Funktion

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder einer schlechten linksventrikulären systolischen Funktion. Labetalol ist bei unkontrollierter Herzinsuffizienz kontraindiziert, kann aber mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gut eingestellt und frei von Symptomen sind.

Patienten mit Herzinsuffizienz sollten vor Beginn einer Behandlung mit Labetalol mittels einer geeigneten Therapie ausreichend eingestellt sein.

Die Verwendung von Beta-Blockern birgt das Risiko, eine Herzinsuffizienz oder obstruktive Lungenerkrankung zu induzieren oder zu verstärken. Bei Herzinsuffizienz sollte die myokardiale Kontraktilität aufrechterhalten und die Insuffizienz kompensiert werden. Patienten mit eingeschränkter Kontraktilität, vor allem ältere Menschen, sollten regelmäßig auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz überwacht werden.

Die Behandlung sollte, vor allem bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Patienten mit Angina pectoris (Risiko einer Exazerbation der Angina pectoris, Myokardinfarkt und Kammerflimmern), nicht abrupt unterbrochen oder abgebrochen werden, sondern ausschleichend über mehrere Tage erfolgen.

Desensibilisierungstherapie

Während einer Desensibilisierungstherapie ist Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeit gegen Beta-Blocker

Risiko anaphylaktischer Reaktionen: Während der Einnahme von Beta-Blockern kann es bei Patienten, die in der Anamnese schwere anaphylaktische Reaktionen gegen verschiedene Allergene aufweisen, bei erneuter zufälliger, diagnostischer oder therapeutischer Allergenexposition leichter zu einer Überempfindlichkeitsreaktion kommen.

Solche Patienten könnten sich gegen die üblicherweise bei allergischen Reaktionen zur Behandlung verabreichte Adrenalinlösung als therapierefraktär erweisen.

Inhalationsanästhetika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Inhalationsanästhetika ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Wird bei Patienten, die unter Labetalol-Therapie stehen, eine Allgemeinnarkose durchgeführt, muss die Labetalol-Behandlung nicht unterbrochen werden; es wird aber eine intravenöse Prämedikation mit Atropin empfohlen. Es ist ein Narkosemittel mit möglichst geringer inotroper Wirkung zu wählen und die Herz-Kreislauf-Funktion besonders sorgfältig zu überwachen. Die blutdrucksenkende Wirkung volatiler Anästhetika kann durch Labetalol verstärkt werden.

Plötzliche Blutungen

Labetalol kann die physiologischen Kompensationsreaktionen des Körpers auf eine plötzliche Hämorrhagie (Tachykardie und Vasokonstriktion) verdecken; daher sollte während der Operation unter parenteraler Labetalol- Blutdrucksenkung sorgfältig auf Blutverlust geachtet werden.

Lebererkrankungen

Bei Lebererkrankungen ist Vorsicht geboten. In sehr seltenen Fällen ist das Auftreten von behandlungsbedingten schweren Leberfunktionsstörungen beobachtet worden. Diese sind üblicherweise reversibel und kommen sowohl nach Kurzzeit- als auch nach Langzeitbehandlung vor. Es wurden allerdings Lebernekrosen berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen. Aus diesem Grund sind die entsprechenden Laborparameter vor Therapiebeginn und danach in Abständen von 2 Monaten bzw. bei Auftreten von ersten Symptomen einer Leberfunktionsstörung zu kontrollieren.

Wenn die Laborbefunde auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen oder bei Patienten mit Ikterus, ist die Labetalol-Therapie abzubrechen und nicht wieder zu beginnen.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Labetalol bei Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion angewendet wird, da diese Patienten Labetalol langsamer metabolisieren als Patienten ohne Leberfunktionsstörung.

Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist geboten, wenn Labetalol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt wird ($GFR = 15-29 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Periphere Gefäßkrankheit

Labetalol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit peripherer Gefäßkrankheit angewendet werden, da deren Symptome verschlechtert werden können. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Erkrankung der peripheren Arterien (Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens), da Labetalol die Symptome verschlimmern kann. Eine Alpha-Blockade kann den unerwünschten Wirkungen von Beta-Blockern entgegenwirken.

Symptomatische Bradykardie

Wenn der Patient Symptome einer Bradykardie entwickelt, muss die Dosis von Labetalol reduziert werden.

AV-Block I. Grades

Angeichts der negativen Wirkung von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit, sollte Labetalol mit Vorsicht bei Patienten mit einem AV-Block ersten Grades verabreicht werden.

Thyreotoxikose

Wie bei anderen Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten kann Labetalol die Symptome einer Hyperthyreose maskieren, ohne die Funktion der Schilddrüse zu beeinflussen.

Diabetes mellitus

Bei unkontrolliertem oder schwer zu kontrollierendem Diabetes mellitus ist Vorsicht geboten. Wie andere Beta-Blocker, kann auch Labetalol die Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie und Tremor) bei diabetischen Patienten maskieren. Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika kann durch Beta-Blocker verstärkt werden.

Adrenalin

Wenn Patienten, die Labetalol erhalten, eine Adrenalinbehandlung benötigen, sollte eine reduzierte Dosis von Adrenalin verabreicht werden, da die gleichzeitige Verabreichung von Labetalol und Adrenalin zu Bradykardie und Hypertonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Bei starkem Einfluss von Adrenalin, wie beim Phäochromozytom, kann Labetalol eine paradoxe Blutdruckerhöhung verursachen.

Hautausschläge und/oder trockene Augen

Es gab Berichte über Hautausschläge und/oder trockene Augen in Zusammenhang mit der Anwendung von Beta-Blockern. Die berichtete Häufigkeit ist gering und in den meisten Fällen verschwanden die Symptome nach Absetzen der Behandlung. Das schrittweise Ausschleichen des Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden, wenn derartige Reaktionen nicht anders zu erklären sind.

Phäochromozytom

Bei Phäochromozytom nur nach Blockade der alpha-Rezeptoren anwenden.

Intraoperatives Floppy Iris Syndrom

Das Auftreten des „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des „Small Pupil Syndrome“) wurde bei der Durchführung von Katarakt-Operationen bei einigen Patienten beobachtet, die eine Therapie mit Tamsulosin erhalten oder in der Vergangenheit erhielten. Einzelne Fälle wurden auch im Zusammenhang mit anderen Alpha-1 Blockern berichtet, weshalb die Möglichkeit eines Klasseneffektes nicht ausgeschlossen werden kann. Da IFIS zum vermehrten Auftreten von Komplikationen im Verlauf von Katarakt-Operationen führen kann, sollte der Ophthalmologe vor der Operation von der gleichzeitigen oder früheren Anwendung von Alpha-1-Blockern in Kenntnis gesetzt werden.

Digitalis

Beta-Blocker haben eine negativ-inotrope Wirkung, aber keinen Einfluss auf die positiv-inotrope Wirkung von Digitalis.

Dopingkontrollen

Sportler und Sportlerinnen sollten sich bewusst sein, dass dieses Produkt einen Wirkstoff enthält, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen decken sich weitgehend mit jenen von Beta-Blockern. Bei gleichzeitiger Einnahme von Labetalol mit anderen Wirkstoffen sind folgende mögliche Wechselwirkungen zu beachten:

Antiarrhythmika: Klasse I-Antiarrhythmika (wie Disopyramid, Chinidin und Chinidin-ähnliche Substanzen, Lidocain und Lidocain-ähnliche Substanzen) und Amiodaron (Klasse II-Antiarrhythmika) können das Risiko einer myokardialen Depression erhöhen. Der hepatische Metabolismus von Lidocain kann verlangsamt und dadurch die Toxizität erhöht werden.

Trizyklische Antidepressiva: Vermehrtes Auftreten von Tremor, gegenseitige Wirkungsverstärkung. Labetalol erhöht die Bioverfügbarkeit von Imipramin um mehr als 50% durch die Hemmung seiner 2-Hydroxylierung. Labetalol in Kombination mit Imipramin kann die Wirkung von Imipramin und von anderen gleichzeitig angewendeten trizyklischen Antidepressiva verstärken.

Orale Antidiabetika, Insulin: Die blutzuckersenkende Wirkung von oralen Antidiabetika und Insulin kann verstärkt oder verlängert werden. Dabei können die Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie und Tremor) verschleiert werden. Es können Dosisanpassungen der oralen Antidiabetika und des Insulins erforderlich sein.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR): Die blutdrucksenkende Wirkung von Labetalol kann abgeschwächt werden. Eine Dosisanpassung kann daher erforderlich sein.

Stabilisierende Muskelrelaxantien: Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (Curare-Typ) kann verstärkt und verlängert werden.

Nitroglyzerin: Labetalol reduziert die durch Nitroglyzerin ausgelöste Reflextachykardie. Verstärkung der antihypertensiven Wirkung.

Östrogene: Die blutdrucksenkende Wirkung von Beta-Blockern kann abgeschwächt werden.

Phenothiazine: Die Plasmakonzentrationen beider Wirkstoffe können erhöht werden.

Phenoxybenzamin: Additiver Effekt auf die Alpharezeptoren-blockierende Wirkung.

Beta-Sympathomimetika, Xanthine: Gegenseitige Behinderung der therapeutischen Wirkung.

Digoxin: Labetalol kann die Herzfrequenz-reduzierende Wirkung von Digoxin steigern.

Alpha-Sympathomimetika: Die gleichzeitige Verabreichung von Labetalol und Alpha-Sympathomimetika (z. B. Phenylpropanolamin und Adrenalin) kann zu Bradykardie und Hypertonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Blutdrucksenker: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Labetalol mit anderen blutdrucksenkenden Wirkstoffen ist mit einer Wirkungsverstärkung zu rechnen.

Beeinflussung von Laborwerten:

Das Vorkommen von Labetalol-Metaboliten im Urin kann bei fluorometrischen oder photometrischen Bestimmungsmethoden für Katecholamine, Metanephrene, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure zu scheinbar erhöhten Werten führen und ist daher besonders bei der Labordiagnostik des Phäochromozytoms zu beachten. Zur Bestimmung der Katecholaminkonzentrationen sollte ein spezielles Verfahren, wie beispielsweise ein HPLC-Assay mit Festphasenextraktion eingesetzt werden (Labetalol fluoresziert in alkalischer Lösung bei einer Exzitationswellenlänge von 334 nm und einer Fluoreszenz-Wellenlänge von 412 nm).

Es hat sich gezeigt, dass Labetalol die Aufnahme der Radioisotope von Metaiodobenzylguanidin (MIBG) reduziert. Daher sollten die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit Vorsicht interpretiert werden.

Allgemeinanästhesie: Bei Allgemeinanästhesien bei Patienten, die Beta-Blocker verwenden, ist Vorsicht geboten. Beta-Blocker können das Risiko von Herzrhythmusstörungen während einer Anästhesie verringern, sie können aber auch zu einer Verringerung der reflektorischen Tachykardie führen und dadurch das Risiko einer Hypotonie während der Anästhesie erhöhen. Es sollte ein Anästhetikum mit der geringstmöglichen negativ inotropen Wirkung verwendet werden. Die Herzfunktion muss engmaschig überwacht werden und Bradykardien, die durch einen übermäßigen Einfluss des Vagus verursacht werden, sollten durch intravenöse Verabreichung von 1-2 mg Atropin korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.2 Kontrollierte Blutdrucksenkung während Anästhesie).

Labetalol kann die blutdrucksenkende Wirkung von volatilen Anästhetika verstärken.

Clonidin: Bei Patienten, die Beta-Blocker und Clonidin erhalten, muss der Beta-Blocker über mehrere Tage schrittweise ausgeschlichen werden, bevor Clonidin abgesetzt wird. Dies ist erforderlich, um das Potenzial für Rebound-Hypertonien zu verringern, die durch das Absetzen von Clonidin verursacht werden können. Deshalb ist es auch beim Wechsel von Clonidin auf einen Beta-Blocker wichtig

Clonidin schrittweise auszuschleichen und die Behandlung mit dem Beta-Blocker erst mehrere Tage nach Absetzen von Clonidin zu beginnen.

Cholinesterasehemmer: Die gleichzeitige Verabreichung von Labetalol mit Cholinesterasehemmern kann das Risiko für Bradykardien erhöhen.

Ergotaminderivate: Die gleichzeitige Anwendung von Ergotaminderivaten kann bei einigen Patienten das Risiko von Gefäßspasmen erhöhen.

Calciumantagonisten: Die gleichzeitige Behandlung mit Calciumantagonisten aus der Gruppe der Dihydropyridinderivate (z. B. Nifedipin) kann das Hypotonie-Risiko erhöhen und bei Patienten mit einer entsprechenden latenten Veranlagung eine Herzinsuffizienz auslösen.

In Kombination mit Calciumantagonisten mit negativ inotroper Wirkung (z. B. Verapamil, Diltiazem) können ausgeprägte Bradykardien und Hypotonien auftreten (siehe Abschnitt 4.3). Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion und/oder Reizleitungsstörungen. Bei der Umstellung von einem Calciumantagonisten auf einen Beta-Blocker oder andersherum, darf die neue Behandlung frühestens 48 Stunden nach Absetzen der vorausgegangenen Behandlung eingeleitet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen bei Schwangerschaften beim Menschen, lassen nicht darauf schließen, dass Labetalol das Risiko für angeborene Missbildungen erhöht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Teratogenität. Es wurde allerdings eine Toxizität der Embryo-fetalen Entwicklung festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Alpha- und Beta-Blockern müssen bei Anwendung in den späteren Stadien der Schwangerschaft negative Auswirkungen auf den Fötus und Neugeborene (Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Hypoglykämie) berücksichtigt werden, da Labetalol plazentagängig ist. Nach der Geburt ist eine engmaschige Überwachung für 24-48 Stunden erforderlich. Beta-Blocker können die Durchblutung des Uterus verringern.

Labetalol darf in der Schwangerschaft nur gegeben werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Labetalol wird in geringen Mengen in die Muttermilch abgegeben (ungefähr 0,004-0,07 % der mütterlichen Dosis).. Schmerzen in den Brustwarzen und Raynaud-Syndrom der Brustwarze wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Anwendung von Labetalol bei stillenden Frauen ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Zur Wirkung von Labetalol auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Reaktionsfähigkeit im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen kann individuell unterschiedlich beeinträchtigt sein. Besonders bei Behandlungsbeginn sowie in Zusammenhang mit Alkohol kann es früher als gewohnt zu Ermüdungserscheinungen kommen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Vordergrund stehen Nebenwirkungen aufgrund des pharmakodynamischen Wirkprofils.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die mit Labetalol-Injektionslösung beobachtet und aus Meldungen nach der Markteinführung erfasst wurden, sind: Herzinsuffizienz, orthostatische Hypotonie, Überempfindlichkeit, Arzneimittelfieber, erhöhte Leberwerte, verstopfte Nase und erektile Dysfunktion.

Bei den meisten Patienten tritt eine leichte Senkung der Herzfrequenz auf. Eine schwere Bradykardie ist selten und kann mit einer intravenösen Gabe von 1-2 mg Atropin behoben werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Konvention wurde zur Klassifizierung der Häufigkeit angewendet:

sehr häufig ($\geq 1/10$);
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
sehr selten ($< 1/10.000$),
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen, die mit einem # gekennzeichnet sind, sind üblicherweise vorübergehend und kommen während der ersten Wochen der Behandlung vor.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	sehr häufig	Antinukleäre Antikörper positiv*
	häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen*
	sehr selten	Arzneimittelfieber, Angioödem
	nicht bekannt	allergische Alveolitis, allergische Hepatitis
Herzerkrankungen	häufig	kongestive Herzinsuffizienz
	selten	Bradykardie
	sehr selten	AV-Block
	nicht bekannt	Reizleitungsstörungen, sinuatrialer Block, #Entstehung bzw. Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Myokardinfarkt, EKG-Abweichungen
Gefäßerkrankungen	häufig	#orthostatische Hypotonie*
	sehr selten	Verschlechterung der Symptome des Raynaud-Syndroms
	nicht bekannt	peripheres Kältegefühl, Akrozyanose, Verschlechterung der peripheren Durchblutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Dyspnoe, #Schwellungen der Nasenschleimhaut
	gelegentlich	Bronchospasmen
	nicht bekannt	Schmerzen in der Brust, Asthma
Leber und Gallenerkrankungen*	häufig	Erhöhte Leberfunktionswerte
	sehr selten	Hepatitis, hepatozellulärer Ikterus, cholestatischer Ikterus, Lebernekrose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	häufig	Erektionsprobleme, Ejakulationsstörung
	nicht bekannt	Schmerzen in der Brustwarze, Raynaud-Syndrom der Brustwarze
Endokrine Erkrankungen	nicht bekannt	Hypoglykämie, Maskierung hypoglykämischer Symptome
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	#Depressive Stimmung

Erkrankungen des Nervensystems	häufig	#Schwindel, #Kopfschmerzen, #Parästhesie im Bereich der Kopfhaut
	sehr selten	Tremor bei Behandlung während der Schwangerschaft, Schlafstörung*, Hypogeusie
Augenerkrankungen	selten	Augenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Übelkeit
	gelegentlich	Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Durchfall, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*	häufig	reversibler lichenoider Ausschlag
	gelegentlich	#Hyperhidrose
	nicht bekannt	Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	gelegentlich	Muskelkrämpfe
	sehr selten	toxische Myopathie, systemischer Lupus erythematodes
	nicht bekannt	Verstärkung einer Myasthenia gravis, Ödeme in den Gelenken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Miktionsstörungen
	sehr selten	akute Harnverhaltung
	nicht bekannt	Dranginkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	häufig	#Fatigue, #Antriebslosigkeit
	sehr selten	#Knöchelödem

*Siehe Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Die berichteten Überempfindlichkeitsreaktionen umfassen: Hautausschlag, Juckreiz, Atemnot und sehr selten Arzneimittelfieber oder Angioödem.

Positiver ANA-Test (anti-nukleare Antikörper) nicht im Zusammenhang mit der Erkrankung.

Gefäßerkrankungen

Bei Aufrichten der Patienten innerhalb von 3 Stunden nach Injektion ist mit massiver orthostatischer Hypotonie zu rechnen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Die Symptome bilden sich gewöhnlich nach Absetzen von Labetalol zurück. In sehr seltenen Fällen bleiben sie auch nach Absetzen von Labetalol bestehen. Sie können sowohl nach Kurz- als auch nach Langzeitbehandlung auftreten. In einem solchen Fall ist die Behandlung mit Labetalol sofort abzubrechen und darf auch zu einem späteren Zeitpunkt keinesfalls wieder aufgenommen werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Schlafstörungen durch Alpträume oder abnormale Träume.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Betarezeptorenblocker können eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen. Der Behandlungszeitraum bis zum Auftreten der Hauterscheinungen kann von wenigen Wochen bis zu Jahren betragen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei zu raschem Absetzen von Labetalol können Kopfschmerzen, Brustschmerzen, allgemeines Unwohlgefühl oder Mattigkeit, Kurzatmigkeit, Schwitzen, Tremor, Tachykardie und Herzrhythmusstörungen auftreten (Rebound Effekt).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bei Überdosierung sind massive kardiovaskuläre Effekte, wie orthostatische Hypotonie und Bradykardie zu erwarten. Oligurisches Nierenversagen wurde nach massiver oraler Überdosierung von Labetalol berichtet. In einem Fall hat der Einsatz von Dopamin zur Erhöhung des Blutdrucks die Niereninsuffizienz möglicherweise verschlimmert.

Therapie

Die Patienten sollen mit angehobenen Beinen in Rückenlage gebracht werden.

Eine parenterale adrenerge/anticholinerge Therapie soll je nach Bedarf, zur Verbesserung der Durchblutung verabreicht werden.

Durch Hämodialyse wird weniger als 1% Labetalol-Hydrochlorid aus dem Plasma entfernt.

Das weitere Vorgehen soll sich nach der klinischen Notwendigkeit oder, soweit vorhanden, nach den Empfehlungen der nationalen Giftinformationszentralen richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten

ATC-Code: C07AG01

Wirkmechanismus

Labetalol senkt den Blutdruck durch die Blockierung der Alpha-Adrenorezeptoren in den peripheren Arteriolen, was den peripheren Widerstand senkt und bei gleichzeitiger Beta-Blockade, das Herz vor sympathomimetischen Reflex-Reaktionen schützt, die sonst auftreten würden.

Die normale Organdurchblutung und die Anpassungsbreite der Herz-Kreislauf-Funktion bleiben erhalten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Herzleistung ist in Ruhe und nach mäßiger körperlicher Belastung nicht signifikant reduziert.

Anstiege des systolischen Blutdrucks während Belastung sind reduziert, die entsprechenden

Veränderungen des diastolischen Drucks sind jedoch im Wesentlichen normal. Es wird angenommen, dass hypertone Patienten von all diesen Effekten profitieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Etwa 5 Minuten nach intravenöser Verabreichung wird das Wirkungsmaximum erreicht. Die durchschnittliche Wirkungsdauer beträgt 6 Stunden.

Wegen des bei intravenöser Anwendung fehlenden First-pass-Metabolismus ist die Bioverfügbarkeit etwa 4-5 mal höher als bei oraler Verabreichung, entsprechend höher sind auch die Blutspiegelwerte im Vergleich zu einer identischen oralen Dosis. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 10 ± 2 l/kg, die Plasmaproteinbindung ca. 50 %.

Labetalol passiert die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, dass die Blut-Hirnschranke nur von vernachlässigbar geringen Mengen überwunden wird.

Biotransformation

Labetalol wird vorwiegend durch Konjugation in inaktive Glucuronid-Metaboliten metabolisiert.

Elimination

Die Glucuronid-Metaboliten werden über den Urin und über die Galle in die Fäzes ausgeschieden. Weniger als 5 % des Labetalol werden unverändert über den Urin und über die Galle ausgeschieden. Die Plasma-Halbwertszeit von Labetalol beträgt ca. 4 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität, Mutagenität und Teratogenität

Labetalol zeigte in an Mäusen und Ratten durchgeführten Langzeitstudien keine Hinweise auf Kanzerogenität.

Bei Ratten und Kaninchen konnte bei Dosierungen, die dem 6- bzw. der 4-fachen der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis entsprachen, keine Teratogenität beobachtet werden. In beiden Arten wurden in Dosen, die ca. der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis entsprachen, vermehrt fetale Resorptionen beobachtet.

Eine Teratogenitätsstudie mit Labetalol bei Kaninchen mit bis zum 1,7-fachen der maximalen empfohlenen humantherapeutischen intravenösen Dosis ergab keine Hinweise auf arzneimittelbedingte Schädigungen des Fetus. Eine verminderte Fertilität bei männlichen Ratten war einer Ejakulationshemmung aufgrund allgemeiner Adrenorezeptorenblockade zuzuschreiben.

Labetalol zeigte keine Hinweise auf Mutagenität bei Bakterien oder Hefe, oder in dominant letalen Assays an Mäusen und Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure-Lösung oder Natriumhydroxydlösung zur pH-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nicht verwendete Lösungen sollten 24 Stunden nach Zubereitung verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ 1-neutrale Klarglasampulle zu 20 ml.

Packung mit 5 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung

Als Basisinfusionslösung können Glukose-, Natriumchlorid-, Kaliumchlorid- und Laktat-haltige Lösungen eingesetzt werden.

Es dürfen nur frisch zubereitete Lösungen verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Kompatibilität:

Die Labetalol-Injektion ist mit den folgenden intravenösen Infusionsflüssigkeiten kompatibel:

- 5 % Dextrose BP
- 0,18 % Natriumchlorid und 4 % Dextrose BP
- 0,3 % Kaliumchlorid und 5 % Dextrose BP
- Hartmann-Lösung

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 17082

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Februar 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig