

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trandate 100 mg filmdragerade tabletter
Trandate 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 100 mg respektive 200 mg labetalolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

100 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 14,6 mg vattenfri laktos, 1,15 µg natriumbensoat (E 211) och 17,2 µg para orange (E 110).

200 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 29,25 mg vattenfri laktos, 2,30 µg natriumbensoat (E 211) och 34,4 µg para orange (E 110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

100 mg: orange, rund, kupad, 8 mm, märkt TT01 på ena sidan.

200 mg: orange, rund, kupad, 9,5 mm, märkt TT02 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Lindrig, måttlig eller svår hypertoni
- Graviditetsrelaterad hypertoni
- Angina pectoris med samtidig hypertoni

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Populationer

- Vuxna:

Indikation	Dosering
Lindrig, måttlig eller svår hypertoni	Behandling bör starta med 100 mg två gånger om dagen. Om nödvändigt kan dosen ökas med 100 mg två gånger om dagen och med ett intervall på 2 till 14 dagar. Många patienters blodtryck kontrolleras med 200 mg två gånger om dagen, och upp till 800 mg per dag kan ges uppdelat på två gånger om dagen. Vid svår refraktär hypertoni har dagliga doser på upp till 2 400 mg getts (uppdelat på tre eller fyra doser). Patienter inlagda på sjukhus med svår hypertoni kan få ökning av dosen dagligen.

	<p>Ytterligare blodtryckssänkande effekter kan förväntas om labetaloltabletter administreras tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel, t.ex. diuretika, metyldopa etc.. När patienter ställs om från sådana läkemedel ska den tidigare behandlingen minskas gradvis.</p> <p>För långtidskontroll av hypertoni efter användning av labetalol som injektion ska oral behandling med labetaloltabletter starta med 100 mg två gånger om dagen.</p>
Graviditetsrelaterad hypertoni	<p>De initiala doserna på 100 mg två gånger om dagen kan ökas, vid behov, med veckovisa intervall, med 100 mg två gånger om dagen. Hypertonins svårighetsgrad kan kräva en regim på tre gånger om dagen.</p> <p>En total daglig dos på 2 400 mg ska inte överskridas.</p>
Angina Pectoris med samtidig hypertoni	<p>Dosen labetalol är den som krävs för att kontrollera hypertonin.</p>

- **Pediatrik population:**

Säkerhet och effekt för labetalol för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

- **Äldre:**

För initiering av blodtryckssänkande behandling är den vanliga startdosen 100 mg oralt två gånger dagligen.

Tillfredsställande blodtryckskontroll kan uppnås med lägre underhållsdoser än vad som krävs hos yngre patienter.

- **Patienter med nedsatt leverfunktion:**

För patienter med nedsatt leverfunktion kan lägre doser av den orala beredningen krävas (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Administreringssätt

Labetaloltabletter ska tas tillsammans med mat.

4.3 Kontraindikationer

- Icke-selektiva betablockerare ska inte användas hos patienter med astma eller anamnes på obstruktiv luftvägssjukdom.
- Labetalolinjektion och -tabletter är kontraindicerade vid andra eller tredje gradens hjärtblock (såvida inte pacemaker finns in situ), kardiogen chock och andra tillstånd förknippade med svår och långvarig hypotoni eller svår bradykardi
- Okompenserad hjärtsvikt
- Instabil/okontrollerad hjärtinsufficiens
- Sjuk sinusknuta (inklusive sinoatrialt block) såvida inte pacemaker finns in situ
- Prinzmetalangina
- Sinusnoddysfunktion
- Labetalolinjektion och -tabletter är kontraindicerade för patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Leversjukdom

Försiktighet ska iaktas vid leversjukdom. Mycket sällsynta rapporter om svår hepatocellulär skada vid labetalolbehandling har förekommit. Leverskadan är vanligen reversibel och har inträffat både efter korttids- och långtidsbehandling. Levernekros, i vissa fall med dödlig utgång, har dock rapporterats. Laboratorieundersökningar ska göras vid första tecken eller symtom på leverdysfunktion. Om laboratorieresultat visar på leverskada eller om patienten har tecken på gulsot ska labetalolbehandlingen avbrytas och inte återupptas.

Särskild försiktighet ska iaktas när labetalol används till patienter med nedsatt leverfunktion eftersom dessa metaboliserar labetalol långsammare än patienter utan nedsatt leverfunktion. Lägre doser kan krävas (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt och 5.2 Farmakokinetiska egenskaper – Särskilda patientpopulationer).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas när labetalol används för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR = 15–29 ml/min/1,73 m²).

Perifer vaskulär sjukdom

Labetalol ska användas med försiktighet till patienter med perifer vaskulär sjukdom eftersom deras symtom kan förvärras. Försiktighet ska iakttas för patienter med perifer artärsjukdom (Raynauds syndrom, claudicatio intermittens) eftersom labetalol kan förvärra deras symtom. Alfablockerare kan motverka den önskade effekten av betablockerare.

Symtomatisk bradykardi

Om patienten utvecklar symtomatisk bradykardi ska labetaloldosen minskas.

Första gradens atrioventrikulärt block

Med tanke på den negativa effekten av beta-adrenoceptorblockerande läkemedel på den atrioventrikulära överledningstiden ska labetalol administreras med försiktighet till patienter med första gradens atrioventrikulärt block.

Diabetes mellitus

Försiktighet ska iakttas vid okontrollerad eller svårkontrollerad diabetes mellitus. Liksom med andra beta-adrenoceptorblockerande läkemedel kan labetalol dölja symtomen på hypoglykemi (takykardi och tremor) hos diabetespatienter. Den hypoglykemiska effekten av insulin och orala hypoglykemiska medel kan förstärkas av betablockerare.

Tyreotoxikos

Betablockerare kan dölja symtomen på *tyreotoxikos* men sköldkörtelfunktionen förändras inte.

Överkänslighet mot betablockerare

Risk för anafylaktisk reaktion: När patienter med en anamnes med svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener använder betablockerare kan de bli mer reaktiva för upprepad provokation, oavsett om den sker oavsiktligt, diagnostiskt eller i behandlingssyfte. Dessa patienter svarar eventuellt inte på de vanliga doserna epinefrin som används för att behandla en allergisk reaktion.

Adrenalin

Om patienter som får labetalol behöver adrenalinbehandling ska en reducerad adrenalindos användas eftersom samtidig administrering med labetalol och adrenalin kan medföra bradykardi och hypertoni (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Vid kraftigt förhöjd halt adrenalin i blodet som vid feokromocytom kan labetalol orsaka en paradoxal blodtryckshöjning.

Hudutslag och/eller torra ögon

Hudutslag och/eller torra ögon i samband med användning av beta-adrenoceptorblockerande läkemedel har rapporterats. Den rapporterade förekomsten är liten och i de flesta fall klingade symtomen av när behandlingen sattes ut. Gradvist utsättande av läkemedlet ska övervägas om en sådan reaktion inte kan förklaras på annat sätt.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Uppkomsten av intraoperative floppy iris syndrome (IFIS, en variant av liten pupill-syndrom) har observerats i samband med kataraktkirurgi hos en del patienter som behandlas med, eller tidigare har behandlats med, tamsulosin. Enstaka rapporter har också mottagits rörande andra alfa-1-blockerare och risken för läkemedelsklass-effekt kan inte uteslutas. Eftersom IFIS kan medföra ökad förekomst av komplikationer vid kataraktoperation ska ögonkirurgen informeras före ingreppet om aktuell eller tidigare användning av alfa-1-blockerare.

Hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammerfunktion

Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med hjärtsvikt eller nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion. Labetalol är kontraindicerat vid okontrollerad hjärtsvikt men kan användas med försiktighet till patienter som är väl kontrollerade och symtomfria. Hjärtsvikt ska kontrolleras med adekvat behandling innan labetalol används.

Användning av betablockerare pekar på risk för uppkomst av eller förvärrad hjärtsvikt eller obstruktiv lungsjukdom. Vid hjärtsvikt ska hjärtmuskelnns sammandragningsförmåga upprätthållas och svikten kompenseras. Patienter med reducerad sammandragningsförmåga, särskilt äldre, ska övervakas regelbundet med avseende på uppkommande hjärtsvikt.

Det rekommenderas med eftertryck att behandling med Trandate inte avbryts abrupt, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och patienter med angina pectoris (risk för förvärrad angina, hjärtinfarkt och ventrikelflimmer).

Inhalerade anestetika

Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med inhalerade anestetika (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner). Behandling med labetalol behöver inte avbrytas före anestesi men patienten bör få atropin intravenöst innan anestesibehandlingen påbörjas. Labetalol kan förstärka de hypotensiva effekterna av flyktiga anestetika.

Metabolisk acidosis och feokromocytom

Försiktighet ska iakttas vid metabolisk acidosis och feokromocytom. Hos patienter med feokromocytom ska labetalol endast administreras efter att adekvat alfablockad uppnåtts.

Kalciumantagonister

Försiktighet ska iakttas om labetalol används samtidigt som kalciumantagonister, särskilt kalciumflödeshämmare, som påverkar sammandragningsförmågan och AV-överledningen negativt.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av adrenalin, verapamil eller klass I-antiarytmika (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Betablockerare har negativ inotrop effekt men påverkar inte den positiva inotropa effekten av digitalis.

Ischemisk hjärtsjukdom

Patienter, och särskilt de med ischemisk hjärtsjukdom, ska inte göra uppehåll med eller avbryta labetalolbehandlingen abrupt. För patienter med ischemisk hjärtsjukdom ska behandlingen, om möjligt, avslutas gradvis under 7–10 dagar.

Hjälpämnesvarningar:

Laktos:

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Para-orange (E 110):

Detta läkemedel innehåller färgämnet para-orange, som kan ge allergiska reaktioner.

Natriumbensoat (E 211): Detta läkemedel innehåller bensoat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den hypotensiva effekten av labetalol kan reduceras när det används i kombination med prostaglandinsyntetashämmare (NSAID). Dosjusteringar kan därför behöva göras. Ytterligare interaktioner kan inträffa med andra blodtryckssänkande medel.

Labetalol fluorescerar i alkaliska lösningar med en excitation svåglängd på 334 nanometer och en fluorescenssvåglängd på 412 nanometer och kan därför interagera med analyser av vissa fluorescerande substanser, inklusive katekolaminer.

Förekomsten av labetalolmetaboliter i urinen kan visa på falskt förhöjda nivåer eller urinkatekolaminer, metanefrin, normetanefrin och vanillylmandelsyra (vanillylmandelic acid, VMA) när de uppmätts med fluorimetriska eller fotometriska metoder. När patienter med misstänkt feokromocytom och som behandlas med labetalolhydroklorid screenas bör en specifik metod som till exempel högupplösande vätskekromatografi med fastfasextraktion användas för bestämning av katekolaminnivåer.

Labetalol har visats reducera upptaget av radioisotoper av metajodobensylguanidin (metaiodobenzylguanidine, MIBG). Noggrannhet ska därför iaktas vid tolkning av resultaten från MIBG-scintigrafi.

Samtidig administrering av labetalol och adrenalin kan medföra bradykardi och hypertoni (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Försiktighet ska iaktas om labetalol används samtidigt som antingen klass I-antiarytmika eller kalciumantagonister av typen verapamil.

Förhöjd risk för myokarddepression i kombination med klass I-antiarytmika (t.ex. disopyramid och kinidin) och amiodaron (klass II-antiarytmika).

Risk för uttalad bradykardi och hypotoni i kombination med kalciumantagonister med negativ inotrop effekt (t.ex. verapamil, diltiazem). Särskilt för patienter med nedsatt ventrikulär funktion och/eller störningar i överledningen. Vid övergång från en kalciumantagonist till en betablockerare eller vice versa ska ny intravenös behandling inte sättas in förrän minst 48 timmar efter att den föregående behandlingen satts ut.

Samtidig behandling med kalciumantagonister som är dihydropyridinderivat (t.ex. nifedipin) kan öka risken för hypotoni och kan medföra hjärtsvikt hos patienter med latent hjärtinsufficiens. Digitalisglykosider i kombination med betablockerare kan förlänga den atrioventrikulära överledningstiden. Labetalol kan förstärka digoxinets effekt när det gäller att reducera ventrikulär frekvens.

Betablockerare, särskilt icke-selektiva betablockerare, kan öka risken för hypoglykemi hos diabetespatienter och dölja symtomen på hypoglykemi, t.ex. takykardi och tremor, och fördröja normaliseringen av blodsockret efter insulininducerad hypoglykemi. Dosjusteringar av orala antidiabetesläkemedel och insulin kan behöva göras.

Försiktighet ska iaktas i samband med allmän anestesi till patienter som använder betablockerare. Betablockerare minskar risken för arytmier under anestesi men kan medföra sänkning av reflektorisk takykardi och öka risken för hypotoni under anestesi. Ett medel med så låg negativ inotrop effekt som möjligt ska användas för anestesi. Hjärtfunktionen måste övervakas noggrant och bradykardi på grund av vagal dominans ska korrigeras med intravenös administrering av atropin, 1–2 mg intravenöst (utsättning före kirurgi, se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt).

När det gäller utsättning av betablockerare och klonidin hos patienter som använder bägge medlen måste gradvis utsättning av betablockeraren göras flera dagar innan klonidin sätts ut. Skälet är att minska den potentiellt återkommande hypertensiva krisen som är en följd av att klonidin sätts ut. När man byter från klonidin till en betablockerare är det därför viktigt att sätta ut klonidin gradvis och påbörja behandling med betablockeraren flera dagar efter att klonidin har satts ut.

Samtidig behandling med kolinesterashämmare kan öka risken för bradykardi.

Samtidig behandling med alfastimulerande adrenergika kan öka risken för förhöjt blodtryck (t.ex. fenylpropanolamin och adrenalín), medan samtidig behandling med betastimulerande adrenergika resulterar i en ömsesidigt reducerad effekt (antidoteffekt).

Samtidig användning av ergotaminderivat kan öka risken för vasospastiska reaktioner hos en del patienter.

Labetalol har visats öka biotillgängligheten för imipramin med mer än 50 % beroende på hämningen av dess 2-hydroxylering. Labetalol i kombination med imipramin kan öka effekten av imipramin. Samtidig användning av tricykliska antidepressiva medel kan öka förekomsten av tremor.

Cimetidin kan öka biotillgängligheten för labetalol och försiktighet krävs vid oral dosering av den senare substansen. Förbättrad blodtryckssänkning kan förekomma vid samtidig användning av t.ex. nitrater, antipsykotiska medel (fentiazinderivat som till exempel kloropromazin) och andra antipsykotiska och antidepressiva medel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det föreligger inga uppgifter om labetalols effekt på fertilitet.

Graviditet

Utifrån erfarenhet av graviditet hos människa förväntas labetalol inte öka risken för fosterskador. Djurstudier tyder inte på teratogenicitet. Fosterutvecklingstoxiska effekter har dock noterats (se avsnitt 5.3). Beroende på den farmakologiska verkningsmekanismen för alfa- och beta-adrenoceptorblockad och när dessa används under senare delen av graviditeten bör biverkningar för fostret och det nyfödda barnet beaktas (bradykardi, hypotoni, andningsdepression, hypoglykemi), då labetalol passerar över placenta. Betablockerare kan minska blodflödet i uterus.

Labetalol ska endast användas under graviditeten om fördelarna för modern uppväger riskerna för fostret.

Amning:

Labetalol utsöndras i bröstmjölken i små mängder (ungefär 0,004 – 0,07 % av moderns dos). Smärta i bröstvårtorna och Raynauds fenomen i bröstvårtorna har rapporterats (se avsnitt 4.8). Försiktighet ska iakttas när labetalol administreras till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Användning av labetalol har troligen ingen effekt på patienters förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Man bör dock komma ihåg att tillfällig yrsel eller trötthet kan inträffa.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bland de vanligaste biverkningarna som observerats med labetaloltabletter och som samlats in från rapporter efter godkännandet för försäljning finns: hjärtsvikt, postural hypotoni, överkänslighet, likenoida utslag, läkemedelsfeber, förhöjda levervärden, urineringsbesvär, yrsel, huvudvärk, kittlande förnimmelser i hårbotten, dimsyn, nästäppa, illamående, erektil dysfunktion och ejakulationssvikt.

Tabulerad förteckning över biverkningar

Följande konvention har använts för att klassificera frekvensen:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar som markerats med # är vanligen övergående och inträffar under de första få veckorna av behandlingen.

Organsystem		Biverkningar
Immunsystemet	Mycket vanliga	Positiva antinukleära antikroppar ej förknippade med sjukdom
	Vanliga	Överkänslighet, likenoida utslag, läkemedelsfeber
Psykiska störningar	Mindre vanliga	#Nedstämdhet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	#Yrsel, #huvudvärk, #kittlande förnimmelse i hårbotten
	Mycket sällsynta	Tremor vid behandling av graviditetsrelaterad hypertoni
Ögon	Vanliga	Dimsyn
	Mycket sällsynta	Ögonirritation
Hjärtat	Vanliga	Hjärtsvikt
	Sällsynta	Bradykardi
	Mycket sällsynta	Hjärtblock
Blodkärl	Vanliga	#Postural hypotoni
	Mycket sällsynta	Förvärrade symtom på Raynauds syndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	#Nästäppa
	Mindre vanliga	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Kräkningar, smärta i epigastriet
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda levervärden
	Mycket sällsynta	Hepatit, hepatocellulär gulsot, kolestatisk gulsot, levernekros
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	#Svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Kramper
	Mycket sällsynta	Toxisk myopati, systemisk lupus erythematosus
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urineringsbesvär
	Mycket sällsynta	Akut urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erekttil dysfunktion, ejakulationssvikt
	Ingen känd frekvens	Smärta i bröstvårtorna, Raynauds fenomen i bröstvårtorna
Allmänna symtom och/eller	Vanliga	#Trötthet, #letargi

symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	#Fotödem
-----------------------------------	------------------	----------

Beskrivning av vissa biverkningar:

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner som rapporterats innefattar utslag (inklusive reversibla likenoïda utslag), pruritus, dyspné och, mycket sällsynta, läkemedelsfeber och angioödem.

Blodkärl

Postural hypotoni är vanligare vid mycket höga doser eller om startdosen är för hög eller doserna ökas för snabbt.

Lever och gallvägar

Tecken och symtom på störningar av lever och gallvägar är vanligen reversibla vid utsättning av läkemedlet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet.

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
 Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken:

Betydande kardiovaskulära effekter kan förväntas, t.ex. omfattande, postural hypotoni och någon gång bradykardi. Njursvikt med oliguri har rapporterats efter massiv överdosering av labetalol oralt. I ett fall kan användning av dopamin för att höja blodtrycket ha förvärrat njursvikten.

Behandling:

Patienter ska placeras liggande med benen i högt läge.

Parenteral adrenergisk/antikolinergisk behandling ska administreras efter behov för att förbättra cirkulationen.

Hemodialys avlägsnar mindre än 1 % labetalolhydroklorid ur blodomloppet.

Fortsatt handhavande ska genomföras så som kliniskt indicerat eller enligt rekommendation av giftinformationscentralen, om tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa- och beta-receptorblockerande medel, ATC-kod: C07AG01

Verkningsmekanism

Labetalol sänker blodtrycket genom att blockera perifera arteriöla alfa-adrenoceptorer, och på så vis minska det perifera motståndet, och med samtidig betablockad skyddar hjärtat från reflexsympatiskt arbete som annars skulle uppstå.

Farmakodynamisk effekt

Hjärtminutvolymen reduceras inte signifikant vid vila eller efter måttlig ansträngning. Förhöjning av det systoliska blodtrycket under ansträngning blir mindre men motsvarande förändringar av det diastoliska trycket är i stort sett normala. Alla dessa effekter kan förväntas vara till nytta för hypertensiva patienter.

Hos patienter med angina pectoris samtidigt med hypertoni minskar det reducerade perifera motståndet hjärtats efterbelastning och syrebehov. Alla dessa effekter kan förväntas vara till nytta för hypertensiva patienter och för dem med samtidig angina.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik

Absorption

Labetalol består kemiskt av fyra stereoisomerer med olika farmakodynamiska effekter. Labetalol absorberas snabbt från magtarmkanalen och de högsta plasmanivåerna inträffar 1 till 2 timmar efter oral administrering. Det föreligger en signifikant första passagens metabolism som ger en biotillgänglighet på cirka 25 % men det förekommer avsevärda variationer. Biotillgängligheten för labetalol ökar hos äldre personer.

Distribution

Ungefär 50 % labetalol i blodet är proteinbundet. Endast försumbara mängder labetalol har passerat blod-hjärnbarriären i djurstudier. Labetalol passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Labetalol metaboliseras huvudsakligen genom konjugation till inaktiva glukuronidmetaboliter.

Eliminering:

Glukuronidmetaboliterna utsöndras både i urin och via gallan till faeces. Mindre än 5 % av labetaloldosen utsöndras oförändrad i urin och galla. Halveringstiden för labetalol i plasma är cirka 4 timmar.

Särskilda patientpopulationer

- **Leversvikt**

Labetalol genomgår signifikant men varierande första passagens metabolism när det ges oralt. I en studie med 10 patienter med histologiskt påvisad cirros ökade exponeringen för oralt labetalol cirka tre gånger jämfört med den friska kontrollgruppen. Individuella variationer hos både patienter och kontrollgruppen var stora (cirka 2,5 gånger). Patienter med leversvikt kan behöva ges lägre orala doser labetalol (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt och avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogena, mutagena och teratogena effekter

Det sågs inga tecken på mutagen potential i undersökningar *in vitro* och *in vivo*.

Labetalol visade inga tecken på karcinogenicitet i långtidsstudier på möss och råttor.

Ingen teratogenicitet har observerats hos råttor och kanin vid orala doser på 6 respektive 4 gånger den högsta rekommenderade dosen för människa. Ökade fosterresorptioner kunde ses hos båda arterna vid doser som närmar sig de maximala rekommenderade doserna för humant bruk. En teratologistudie som utfördes med labetalol på kanin med intravenösa doser upp till 1,7 gånger den maximala rekommenderade dosen för humant bruk gav inget bevis för läkemedelsrelaterade skador på fostret.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Vattenfri laktos

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Tablettdragering:

Natriumbensoat (E 211)

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Para-orange (E 110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 mg: plastburk à 100 st

200 mg: plastburk à 100 st

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive,

Citywest Business Campus,

Dublin 24, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9732

9733

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1981-12-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-08-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-07