

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Labetalolo S.A.L.F. 5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 5 mg di labetalolo cloridrato.

Eccipiente con effetti noti: 1 ml contiene 49,5 mg di glucosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

Una soluzione limpida e incolore in una fiala di vetro trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Grave ipertensione, compresa la grave ipertensione in gravidanza, quando è essenziale un rapido controllo della pressione sanguigna.
- Può essere utilizzato per ottenere una ipotensione controllata durante l'anestesia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Labetalolo iniettabile è somministrato per via endovenosa in pazienti ospedalizzati.

Popolazione

Adulti:

Indicazione	Dosaggio
Grave ipertensione	<u>Iniezione a bolo:</u> Se è necessario ridurre i valori pressori rapidamente, deve essere somministrata una dose di 50 mg per via endovenosa (in un minuto), e, se necessario, si può ripetere ad intervalli di 5 minuti fino ad ottenere una risposta soddisfacente. La dose complessiva non deve superare i 200 mg. In genere il massimo effetto si verifica entro 5 minuti e la durata d'azione è di solito di circa 6 ore pur potendo perdurare anche per 18 ore.
	<u>Infusione endovenosa:</u>

	<p>Deve essere usata una soluzione da 1 mg/ml di labetalolo, cioè il contenuto di due fiale da 20 ml (200 mg) diluito con 200 ml di soluzioni per uso endovenoso compatibili indicate nel paragrafo 6.6.</p> <p>La velocità di infusione deve essere normalmente di circa 160 mg/h, ma può essere regolata in base alla risposta del paziente, a discrezione del medico. La dose utile di solito si colloca in un intervallo compreso tra 50 e 200 mg, ma l'infusione deve essere continuata fino ad ottenere una risposta soddisfacente. Possono essere necessarie anche dosi maggiori per ottenere una risposta soddisfacente, soprattutto in pazienti con feocromocitoma.</p> <p>In caso di grave ipertensione in gravidanza, deve essere utilizzata una velocità di infusione più lenta, incrementando la velocità gradualmente. La velocità di infusione deve essere inizialmente pari a 20 mg/h, quindi raddoppiata ogni trenta minuti fino ad ottenere una risposta soddisfacente o fino a raggiungere un dosaggio di 160 mg/h.</p>
Ottenimento di ipotensione controllata durante l'anestesia	<p>Per ottenere ipotensione controllata durante l'anestesia, la dose iniziale raccomandata di labetalolo iniettabile è da 10 a 20 mg per via endovenosa a seconda dell'età e della condizione del paziente.</p> <p>Se non si raggiunge un livello di ipotensione soddisfacente dopo 5 minuti, si possono somministrare incrementi con dosi da 5 a 10 mg fino a quando non si raggiunge il livello desiderato di pressione del sangue.</p> <p>La durata media di ipotensione ottenuta con somministrazione di un dosaggio da 20 a 25 mg di labetalolo è di 50 minuti.</p>
Ipertensione Dovuta ad Altre Cause	<p>La velocità di infusione deve essere di 120-160 mg/h, fino ad ottenere una risposta sufficiente; l'infusione deve essere quindi interrotta. La dose utile di solito si colloca in un intervallo compreso tra 50 e 200 mg, ma possono essere necessarie anche dosi maggiori, soprattutto in pazienti con feocromocitoma.</p>

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di labetalolo non sono state stabilite in pazienti pediatrici di età compresa tra i 0 e i 18 anni. Non ci sono dati disponibili.

Metodo di somministrazione

Precauzioni da prendere prima di maneggiare o di somministrazione il farmaco:

Il medicinale deve essere somministrato mantenendo i pazienti in posizione supina o in posizione laterale a sinistra.

Si deve evitare di riportare il paziente nella posizione eretta prima che siano trascorse tre ore dalla somministrazione endovenosa di labetalolo, poiché potrebbe comparire una ipotensione posturale accentuata.

4.3 Controindicazioni

- Labetalolo S.A.L.F è controindicato in pazienti con ipersensibilità individuale

- accertata al principio attivo o ad uno degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- I farmaci beta-bloccanti non-selettivi non devono essere utilizzati in pazienti asmatici o con precedenti anamnestici di malattie ostruttive delle vie aeree
 - Labetalolo S.A.L.F. è controindicato in pazienti con patologie di blocchi cardiaci di secondo o di terzo grado (tranne che per i portatori di pacemaker), di shock cardiogeno e di ogni altra condizione associata a grave e prolungata ipotensione o grave bradicardia
 - Scompenso cardiaco non compensato
 - Insufficienza cardiaca instabile/incontrollata
 - Sindrome del seno malato (incluso il blocco atriale sinusale) tranne che per i portatori di pacemaker
 - Angina di Prinzmetal
 - Disfunzione del nodo senoatriale
 - Feocromocitoma non trattato

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Patologie del fegato

Usare con cautela nei pazienti con patologia epatica. Vi sono state segnalazioni molto rare di grave danno epatocellulare associato alla terapia con labetalolo. Il danno epatocellulare, di solito è reversibile, ed è stato associato alla terapia con labetalolo a breve e lungo termine. Tuttavia sono stati segnalate necrosi epatiche, in alcuni casi con esito fatale. Alla comparsa dei primi segni o sintomi di disfunzione epatica devono essere effettuati appropriati test di laboratorio. Qualora i risultati evidenzino la presenza di danno epatico o in presenza di ittero, la terapia con labetalolo deve essere interrotta e non re-iniziata.

Usare con cautela nei pazienti con compromissione epatica che possono metabolizzare il labetalolo più lentamente dei pazienti che non hanno una compromissione epatica.

Compromissione renale

Usare il labetalolo con attenzione nei pazienti con grave danno renale (GFR = 15-29 ml/min/ 1,73m²).

Malattia vascolare periferica

Usare labetalolo con cautela nei pazienti affetti da malattia vascolare periferica, in quanto i loro sintomi potrebbero essere aggravati. Usare con cautela in pazienti affetti da patologia delle arteriole periferiche (sindrome di Raynauds, claudicazione intermittente), in quanto il labetalolo può peggiorare i sintomi. L'uso di alfa-bloccanti può inibire l'effetto indesiderato dei beta-bloccanti.

Bradycardia sintomatica

Il dosaggio di labetalolo deve essere ridotto se il paziente sviluppa bradicardia sintomatica.

Blocco atrio ventricolare di primo-grado

Il labetalolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da blocco dell'atrio ventricolare di primo-grado, a causa dell'effetto negativo dei farmaci medicinali beta-adrenocettore bloccanti sul tempo di conduzione atrioventricolare.

Diabete mellito

Usare con cautela in pazienti affetti da diabete mellito non controllato o difficile da controllare. Come con altri farmaci beta-bloccanti del recettore adrenergico, labetalolo può mascherare i sintomi di ipoglicemia (tachicardia e tremore) nei pazienti diabetici. L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina e degli ipoglicemizzanti orali possono essere

migliorati mediante i beta-bloccanti.

Labetalolo S.A.L.F. contiene 49,5 mg/ml di glucosio monoidrato. Il contenuto di glucosio monoidrato deve essere preso in considerazione per pazienti affetti da diabete mellito.

Tireotossicosi

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi di tireotossicosi, ma la funzione tiroidea non è alterata.

Ipersensibilità ai beta-bloccanti

Rischio di reazione anafilattica: i pazienti con precedenti anamnestici di gravi reazioni anafilattiche ad una varietà di allergeni, in caso di trattamento con farmaci beta bloccanti possono essere più reattivi ad esposizioni sia accidentali che diagnostiche o terapeutiche di allergeni vari. Tali pazienti possono risultare meno sensibili alle dosi usuali di epinefrina impiegate per il trattamento delle reazioni allergiche.

Adrenalina

Usare un dosaggio ridotto di adrenalina per i pazienti che necessitano di un trattamento di adrenalina durante il trattamento con labetalolo, in quanto la somministrazione concomitante di labetalolo con adrenalina può causare bradicardia ed ipertensione (consultare il paragrafo 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Labetalolo può causare un aumento della pressione sanguigna parossistica, su forte influenza dell'adrenalina come in caso di feocromocitoma.

Comparsa di eruzioni cutanee e/o occhi secchi

Ci sono state segnalazioni di eruzioni cutanee e/o di occhi secchi associati all'uso di farmaci medicinali beta-adrenocettore bloccanti. L'incidenza dei casi riportati è piccola e nella maggior parte dei casi i sintomi sono scomparsi in seguito all'interruzione del trattamento. Consideri una graduale sospensione del medicinale, se tale reazione allergica non è spiegabile in altro modo.

Sindrome dell'Iride a Bandiera intraoperatoria.

Si sono verificati casi di Sindrome dell'Iride a Bandiera intraoperatoria (IFIS, una variante della Small Pupil Syndrome) durante operazioni chirurgiche alla cataratta, in alcuni pazienti trattati, anche precedentemente, con tamsulosina. Sono state ricevute segnalazioni isolate anche con altre alfa-1 bloccanti e non può essere esclusa l'eventualità di un effetto classe. L'utilizzo attuale o passato di medicinali alfa-1 bloccanti deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico, poiché la sindrome IFIS può portare ad un aumento di complicazioni procedurali durante la chirurgia della cataratta.

Insufficienza cardiaca o scarsa funzionalità ventricolare sinistra

Particolare cautela deve essere usata nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca o scarsa funzionalità sistolica ventricolare sinistra. Labetalolo è controindicato nei pazienti con incontrollata insufficienza cardiaca, ma può essere usato con cautela nei pazienti che sono seguiti in modo adeguato e privi di sintomi. L'insufficienza cardiaca deve essere controllata con una terapia adeguata prima di usare labetalolo.

L'uso di beta-bloccanti comporta il rischio di indurre o aggravare una patologia di insufficienza cardiaca o una patologia di malattia polmonare ostruttiva. In caso di insufficienza cardiaca la contrattilità del miocardio deve essere mantenuta e l'insufficienza deve essere compensata. I pazienti con ridotta contrattilità e gli anziani in particolare, dovrebbero essere regolarmente controllati per lo sviluppo di

insufficienza cardiaca.

Si raccomanda vivamente di non interrompere bruscamente il trattamento con Labetalolo S.A.L.F., specialmente in pazienti con insufficienza cardiaca e in pazienti con angina pectoris (rischio di esacerbazione di angina, di infarto miocardico e di fibrillazione ventricolare).

Anestesia per inalazione

Usare con cautela nei casi di trattamento concomitante con anestetici per inalazione (vedere sezione 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione). Labetalolo non deve essere interrotto prima di un'anestesia, ma deve essere somministrata al paziente atropina per via endovenosa prima dell'induzione. Labetalolo può aumentare gli effetti ipotensivi di anestetici volatili.

Acidosi metabolica e feocromocitoma

Usare con cautela nei pazienti affetti da acidosi metabolica e feocromocitoma. In pazienti con feocromocitoma, il labetalolo può essere somministrato solo dopo aver raggiunto un adeguato blocco-alfa.

Antagonisti del calcio

Usare con cautela se il labetalolo è usato in concomitanza con calcio antagonisti, particolarmente i "bloccanti dell'ingresso di calcio", che influenzano negativamente la contrattilità e la conduzione AV.

Usare con cautela nei casi di trattamento concomitante con adrenalina, verapamile o farmaci antiaritmici classe-1 (consultare paragrafo 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione).

I beta-bloccanti hanno effetto inotropo negativo, ma non influenzano l'effetto inotropo positivo della digitale.

Emorragia improvvisa

Durante l'anestesia, il labetalolo può mascherare le risposte fisiologiche compensative di una improvvisa emorragia (tachicardia e vasocostrizione). Particolare attenzione deve dunque essere prestata alla perdita di sangue e deve essere mantenuto il volume del sangue.

Somministrazione

E' raccomandabile sorvegliare i valori pressori e la frequenza cardiaca dopo l'iniezione e durante l'infusione. Nella maggior parte dei pazienti vi è una piccola diminuzione della frequenza cardiaca; un'eccessiva bradicardia è insolita, comunque essa può venire controllata iniettando 1-2 mg di atropina per via endovenosa.

La funzione respiratoria andrà tenuta sotto osservazione soprattutto nei pazienti con preesistenti alterazioni della stessa. Una volta che la pressione del sangue è stata adeguatamente ridotta mediante iniezione a bolo o infusione, si instaura una terapia di mantenimenti con labetalolo compresse, con una posologia iniziale di 100 mg due volte al giorno.

Labetalolo fiale è stato somministrato in pazienti affetti da ipertensione resistente ad altri farmaci antiipertensivi, compresi i beta-bloccanti, senza effetti indesiderabili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto ipotensivo di labetalolo può essere ridotto se usato in combinazione con gli

inibitori delle sintetasi delle prostaglandine (FANS). Possono essere necessari adeguamenti posologici. Si può verificare un'aggiunta di sinergismo con altri agenti antipertensivi.

Labetalolo genera fluorescenza in soluzione alcalina in corrispondenza di una lunghezza d'onda di eccitazione di 334 nanometri e di una lunghezza d'onda di fluorescenza di 412 nanometri e può pertanto interferire con le analisi di talune sostanze fluorescenti comprendenti le catecolammine.

La presenza di metaboliti di labetalolo nelle urine può dare falsi esiti di elevati livelli di catecolammine urinarie, di metanefrine, di normetanfrine e di acido vanilmandelico (VMA) quando l'esame è effettuato con metodo fluorimetrico o con metodo fotometrico. Per sottoporre a screening i pazienti in trattamento con labetalolo cloridrato, sospettati di avere un feocromocitoma, deve essere impiegato un metodo specifico come ad esempio la cromatografia liquida ad alte prestazioni con estrazione in fase solida, per poter determinare i livelli di catecolammine.

Labetalolo ha dimostrato di ridurre l'assorbimento di radioisotopi di metaiodobenzilguanidina (MIBG). È pertanto necessario prestare particolare attenzione nell'interpretazione dei risultati della scintigrafia MIBG.

La somministrazione concomitante di labetalolo e adrenalina può causare bradicardia e ipertensione (consultare il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Si deve prestare attenzione se il labetalolo è usato in concomitanza con agenti antiaritmici Classe I o calcio antagonisti del tipo verapamile.

Aumento del rischio di depressione miocardica in combinazione con farmaci antiaritmici Classe I (es. disopiramide e chinidina) e amiodarone (Classe II antiaritmici).

Rischio di marcata bradicardia e ipotensione in combinazione con gli antagonisti del calcio con effetto inotropo negativo (ad es., verapamile, diltiazem). In particolare in pazienti con alterata funzione ventricolare e/o disturbi di conduzione. Nel caso di cambiamento da un calcio antagonista ad un beta-bloccante o viceversa, non si deve iniziare una nuova terapia endovenosa se non sono trascorse almeno 48 ore dalla sospensione del trattamento precedente.

Il trattamento concomitante con calcio antagonisti che sono derivati della diidropiridina (ad esempio nifedipina) può aumentare il rischio di ipotensione e può portare a insufficienza cardiaca in pazienti con latente insufficienza cardiaca. Glicosidi digitalici in combinazione con beta-bloccanti possono aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare. Labetalolo potrebbe potenziare l'effetto di riduzione della frequenza ventricolare della digossina.

I beta-bloccanti, soprattutto i beta-bloccanti non-selettivi, possono aumentare il rischio di ipoglicemia in pazienti diabetici e mascherare i sintomi di ipoglicemia, come tachicardia e tremore e ritardare la normalizzazione dei livelli di zucchero nel sangue dopo l'ipoglicemia indotta da insulina. Potrebbero essere necessari adeguamenti del dosaggio di antidiabetici orali e di insulina.

Particolare attenzione deve essere posta nell'anestesia generale per i pazienti che utilizzano farmaci beta-bloccanti. I beta-bloccanti riducono il rischio di aritmie durante l'anestesia, ma possono determinare una riduzione della tachicardia riflessa ed

aumentare il rischio di ipotensione durante l'anestesia.

Come anestetico deve essere utilizzato un agente con il più basso grado di effetto inotropico negativo possibile. La funzione cardiaca deve essere strettamente monitorata e la bradicardia dovuta al predominio vagale dovrebbe essere corretta mediante somministrazione di 1-2 mg di atropina per via endovenosa (da sospendere prima di un intervento chirurgico, vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

La sospensione del trattamento in pazienti che utilizzano sia i beta-bloccanti che la clonidina deve essere fatta con la graduale interruzione del beta-bloccante per diversi giorni prima dell'interruzione della clonidina. Questo per ridurre la potenziale ripresa della crisi ipertensiva che è una conseguenza della sospensione della clonidina. Di conseguenza, quando si cambia da clonidina ad un beta-bloccante, è importante interrompere la clonidina gradualmente ed iniziare la terapia con beta-bloccante solo diversi giorni dopo la sospensione della clonidina.

Il trattamento concomitante con gli inibitori della colinesterasi può aumentare il rischio di bradicardia.

Il trattamento concomitante con stimolanti adrenergici può aumentare il rischio di aumento della pressione del sangue (es. fenilpropanolamina e adrenalina), mentre il trattamento concomitante con beta adrenergici stimolanti genera un reciproco effetto ridotto (effetto antidoto).

L'uso concomitante di derivati dell'ergotamina può aumentare il rischio di reazioni vasospastiche in alcuni pazienti.

Labetalolo ha dimostrato di aumentare la biodisponibilità di imipramina più del 50% attraverso l'inibizione della sua 2-idrossilazione. Labetalolo in combinazione con imipramina può aumentare l'effetto dell'imipramina e dell'uso concomitante di antidepressivi triciclici. L'uso concomitante di antidepressivi triciclici può aumentare l'incidenza di tremore.

Labetalolo può aumentare l'effetto ipotensivo degli anestetici volatili.

Una maggiore riduzione della pressione sanguigna può verificarsi ad esempio in caso di uso concomitante di nitrati, antipsicotici (fenotiazine derivati quali clorpromazina) e altri antipsicotici, antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sulla base dell'esperienza durante la gravidanza umana, non è previsto per il labetalolo un incremento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi su animali non indicano la teratogenicità. Tuttavia è stata notata una tossicità nello sviluppo embriofetale (vedere paragrafo 5.3). Poiché il labetalolo oltrepassa la barriera placentare vanno tenute presenti i possibili effetti indesiderati (bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, ipoglicemia) a carico del feto e del neonato, in stati avanzati di gravidanza, derivanti dall'azione farmacologica dei bloccanti dei recettori alfa e beta-adrenergici. E' richiesto uno stretto monitoraggio per 24 - 48 ore dopo la nascita. I beta-bloccanti possono ridurre il flusso del sangue uterino.

Labetalolo deve essere usato durante la gravidanza soltanto se i benefici per la madre superano di gran lunga i rischi per il feto.

Allattamento al seno

Labetalolo è escreto nel latte materno in piccole quantità (circa 0,004 - 0,07% della dose materna). Non è stato riscontrato fino ad oggi alcun effetto collaterale. Usare con cautela quando il labetalolo è somministrato a donne che stanno allattando al seno.

Fertilità

Non ci sono dati umani sui potenziali effetti di labetalolo sulla fertilità. I dati non-clinici sono considerati insufficienti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non rilevanti.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comuni osservati con labetalolo iniettabile, e raccolti da segnalazioni successive all'immissione in commercio includono: insufficienza cardiaca congestizia, ipotensione posturale, ipersensibilità, febbre da farmaci, prove di funzionalità epatica aumentate, congestione nasale e la disfunzione erettile.

Tabella degli effetti indesiderati

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione della frequenza:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$

Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$

Molto raro $< 1/10.000$

Gli effetti collaterali, indicati con il simbolo del cancelletto (#) sono di solito transitori e si verificano durante le prime settimane di trattamento.

Classificazione per sistemi ed organi		Effetti collaterali
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità, febbre da farmaci
Patologie cardiache	Comune	Insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Bradycardia
	Molto raro	Blocco cardiaco
Patologie vascolari	Comune	#Ipotensione Posturale
	Molto raro	Esacerbazione della Sindrome di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	# Congestione Nasale
	Non comune	Broncospasmo
Patologie epatobiliari	Comune	Prove di funzionalità epatica aumentate
	Molto raro	Epatite, ittero epatocellulare, ittero colestatico, necrosi epatica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione erettile

Descrizione degli effetti indesiderati selezionati:

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità segnalate includono eruzioni cutanee, prurito, dispnea e molto raramente febbre da farmaci e angioedema.

Patologie vascolari

Marcata ipotensione posturale può verificarsi se ai pazienti è consentito assumere la posizione verticale entro 3 h dalla fine del trattamento di labetalolo iniettabile.

Patologie epatobiliari

I segni e sintomi delle patologie epatobiliari sono di solito reversibili dopo la sospensione del medicinale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni:

In caso di iperdosaggio da labetalolo è prevedibile attendersi intensi effetti cardiovascolari, per esempio ipotensione accentuata sensibile ai cambiamenti posturali e, in qualche caso, bradicardia. E' stata segnalata insufficienza renale con oliguria a seguito di iperdosaggio massivo da labetalolo assunto per via orale. In un caso l'aggravamento dell'insufficienza renale è stato attribuito alla dopamina somministrata per il trattamento dell'ipotensione.

Trattamento:

I pazienti devono essere posti in posizione supina a gambe rialzate. Deve essere somministrata una terapia parentale con adrenergici/anticolinergici per migliorare la circolazione. L'emodialisi rimuove dal circolo meno dell'1% di labetalolo cloridrato.

Ulteriori trattamenti devono essere gestiti come clinicamente indicato o come raccomandato dal centro antiveneni nazionale, dove disponibile.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti alfa e beta bloccanti, codice ATC: C07AG01

Meccanismo di azione

Labetalolo abbassa la pressione sanguigna bloccando gli alfa-adrenocettori arteriolariferi, riducendo così la resistenza periferica e, con il concomitante beta-blocco, protegge il cuore dall'azione simpatica riflessa che altrimenti si verificherebbe.

Effetti farmacodinamici

La gittata cardiaca non è significativamente ridotta a riposo o dopo un moderato

esercizio fisico. Gli aumenti della pressione sistolica del sangue durante la fase di esercizio sono ridotti, ma le corrispondenti variazioni nella pressione diastolica sono sostanzialmente normali. Tutti questi effetti dovrebbe essere di beneficio per i pazienti ipertesi.

5.2 Proprietà farmacodinamiche

Farmacocinetica

Labetalolo chimicamente si compone di quattro stereoisomeri con diversi effetti farmacodinamici.

Distribuzione

Il legame sieroproteico è circa del 50%. In studi su animali solo una quantità trascurabile di labetalolo attraversa la barriera ematoencefalica. Labetalolo attraversa la barriera placentare e viene secreto nel latte materno.

Biotrasformazione

Labetalolo viene metabolizzato principalmente tramite coniugazione a metaboliti glucuronidi inattivi.

Eliminazione

I metaboliti glucuronidi sono escreti sia nelle urine, sia, per via biliare, nelle feci. Meno del 5% della dose di labetalolo è escretato immutato nelle urine e nella bile. L'emivita plasmatica di labetalolo è di circa 4 ore.

Popolazioni di pazienti speciali

Compromissione epatica

Labetalolo subisce un significativo, ma variabile, metabolismo di primo passaggio se somministrato per via orale. In uno studio su 10 pazienti con cirrosi istologicamente provata, l'esposizione alla somministrazione per via orale del labetalolo è stata aumentata approssimativamente di tre volte rispetto ai controlli su pazienti sani. La variabilità interindividuale sia per pazienti che per i controlli è stata elevata (circa 2,5 volte). Pazienti con compromissione epatica possono richiedere minori dosi orali di labetalolo (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione e paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, mutagenesi e teratogenesi

Non vi è stata alcuna evidenza di potenziale mutageno da *prove in vitro* ed *in vivo*.

Labetalolo non ha mostrato alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi a lungo termine in topi e ratti. Non si è riscontrata teratogenicità nei ratti e nei conigli a somministrazione di dosi orali di 6 e 4 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo. Aumentato riassorbimento fetale è stato osservato in entrambe le specie in seguito alla somministrazione di dosaggi corrispondenti al massimo dosaggio raccomandato per l'uomo. Uno studio di teratogenesi effettuato con labetalolo nei conigli a dosi endovenose fino a 1,7 volte la dose massima raccomandata per l'uomo non ha rivelato alcuna evidenza di danni al feto farmaco-correlati.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

glucosio monoidrato;

edetato disodico
acqua per preparazioni iniettabili;
idrossido di sodio e acido cloridrico (per la correzione del pH).

6.2 Incompatibilità

Il labetalolo iniettabile si è rivelato incompatibile con Sodio Bicarbonato iniettabile BP 4,2% Peso/Volume.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C, 30°C e 40°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non è usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2 - 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 5 fiale di vetro da 20 ml.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e altre manipolazioni

Labetalolo deve essere diluito solo con soluzioni per infusione endovenosa compatibili, in condizioni asettiche.

Il labetalolo iniettabile è compatibile con le seguenti soluzioni per infusione endovenosa:

- 5 % di Destrosio BP.
- 0,18% di cloruro di sodio e 4% destrosio BP.
- 0,3% di Cloruro di Potassio e 5% Destrosio BP.
- Lattato di Sodio Composto BP (Ringer Lattato).
- Sodio Cloruro 0.9%.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044442010 - "5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 5 fiale in vetro da 20 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco