

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

Trandate 100 mg compresse rivestite con film
Trandate 200 mg compresse rivestite con film

2. Composizione Qualitativa e Quantitativa

Trandate 100 mg compresse rivestite con film
1 compressa contiene:
labetalolo cloridrato 100 mg.

Trandate 200 mg compresse rivestite con film
1 compressa contiene:
labetalolo cloridrato 200 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1

3. Forma farmaceutica

Comprese rivestite con film.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il TRANDATE compresse è indicato per il trattamento di tutti i gradi di ipertensione (lieve, moderata e grave) allorquando sia richiesta la terapia antiipertensiva orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

La dose iniziale è 100 mg 2 volte al giorno a stomaco pieno da aumentare a una dose di 200 mg 2 volte al giorno.

Tale posologia consente solitamente un controllo soddisfacente della pressione arteriosa. Nei pazienti in cui la risposta al farmaco sia particolarmente evidente ed in quelli già in terapia con altri farmaci antiipertensivi, può essere sufficiente una dose di 100 mg 2 volte al giorno.

Se la pressione non è controllata dal dosaggio indicato, possono essere effettuati incrementi posologici ad intervalli di circa 2 settimane fino a 800 mg/die in due dosi divise.

La dose massima è 2,4 g al giorno (3-4 dosi divise) che è stata utilizzata nel trattamento di stati ipertensivi gravi e resistenti.

Anziani

Dosi giornaliere ridotte rispetto all'adulto.

Ipertensione grave e crisi ipertensive

Per i pazienti ospedalizzati possono essere effettuati incrementi posologici giornalieri del dosaggio in funzione del bisogno clinico. Nella crisi ipertensiva e comunque nelle forme di ipertensione molto grave è indicato il TRANDATE per via iniettiva.

Bambini

Non trova indicazione.

Evitare la sospensione brusca del trattamento ma ridurre gradualmente la dose di TRANDATE.

TRANDATE compresse va assunto preferibilmente non a digiuno suddiviso, di norma, in 2 somministrazioni quotidiane, una al mattino, una alla sera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, insufficienza cardiaca resistente al trattamento con digitalici, insufficienza renale grave, acidosi diabetica.

Shock cardiogeno ed altre condizioni associate con ipotensione severa e prolungata, bradicardia marcata. Ipersensibilità individuale accertata verso il farmaco.

4.4 Speciali Avvertenze e precauzioni per l'uso

Asma e broncospasmo

I beta-bloccanti, anche quelli cardioselettivi, non devono venire impiegati nei pazienti asmatici o con precedenti anamnestici di broncostruzione, tranne nel caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo. In questi casi deve essere valutato attentamente il rischio di indurre broncospasmo e devono essere prese adeguate precauzioni.

L'eventuale comparsa di broncospasmo può essere dominata facendo ricorso a broncodilatatori selettivi per via inalatoria (a dosaggi eventualmente maggiori di quelli abituali nell'asma). Nel caso fosse richiesto un ulteriore trattamento, si raccomanda di somministrare 1 mg di atropina per via endovenosa. In caso di mancata risoluzione del broncospasmo occorre interrompere il trattamento.

Danno epatico

Usare con cautela nei pazienti con danno epatico i quali possono presentare concentrazioni plasmatiche di labetalolo superiori alla norma a causa del ridotto metabolismo. Di conseguenza tali pazienti possono richiedere dosi di TRANDATE inferiori a quelle usuali.

Vi sono state segnalazioni di grave danno epatico associato alla terapia con labetalolo a breve e lungo termine. Alla comparsa dei primi 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, il labetalolo deve essere interrotto definitivamente.

Cardiopatie

In caso di insufficienza cardiaca, prima di iniziare la terapia i pazienti devono essere sottoposti ad un opportuno trattamento con digitalici e diuretici.

I pazienti, specie quelli con cardiopatia ischemica, non devono interrompere bruscamente la terapia con TRANDATE.

Sintomi di ipotensione posturale possono comparire nel caso di dosi d'attacco troppo elevate o se si aumenta il dosaggio troppo rapidamente; sono tuttavia infrequenti quando il farmaco viene impiegato secondo le istruzioni. Se nelle fasi iniziali della terapia ciò si dovesse verificare, proseguendo il trattamento per alcune settimane il farmaco risulta, di norma, ben tollerato. In caso contrario è necessario interrompere il trattamento.

Con l'uso di farmaci beta-bloccanti si sono verificate eruzioni cutanee e/o secchezza degli occhi. L'incidenza riportata è bassa e nella maggior parte dei casi i sintomi sono scomparsi con la sospensione del trattamento. Se una qualsiasi di queste reazioni non è altrimenti spiegabile dovrebbe essere presa in considerazione la graduale interruzione della somministrazione del farmaco.

Questo medicinale contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

TRANDATE contiene E110 che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Associazioni controindicate:

Va evitata l'associazione con calcio antagonisti del tipo del verapamil poiché può indurre ipotensione grave, disturbi della conduzione e scompenso cardiaco.

Associazioni che richiedono precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio.

Antiarritmici di classe I (esempio disopiramide, chinidina) e amiodarone - possono potenziare gli effetti sul tempo di conduzione atriale e di depressione della funzione miocardica.

Calcio-antagonisti – aumento del rischio di ipotensione e di bradicardia

Simpaticomimetici – ipertensione grave con adrenalina e noradrenalina

Altri antiipertensivi – aumento dell'effetto antiipertensivo

Anestetici – possono aumentare il rischio di ipotensione. L'anestesista deve essere informato del trattamento in corso con Trandate.

Antidepressivi triciclici – aumento dell'effetto ipotensivo

Cimetidina – può aumentare la biodisponibilità del labetalolo in tali pazienti il dosaggio di labetalolo andrà ridotto.

Interferenza con i test di laboratorio per le catecolamine: la presenza di un metabolita del labetalolo nelle urine, può dar luogo a falsi incrementi del livello di catecolamine urinarie, se misurate con un test non specifico al triidrossindolo (THI).

Nei pazienti sotto controllo per sospetto feocromocitoma, trattati con labetalolo cloridrato, andranno adottate tecniche radioenzimatiche specifiche, oppure tecniche di cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC), per determinare i livelli di catecolamine o dei loro metaboliti.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Uso in gravidanza

Il labetalolo oltrepassa la barriera placentare per cui TRANDATE deve essere usato solo se i benefici prevedibili superano i rischi potenziali. Non vi sono dati adeguati per stabilire la sicurezza d'uso di Trandate nei primi due trimestri di gravidanza. Nel terzo trimestre di gravidanza il labetalolo sia per via orale che per via endovenosa è stato ampiamente usato nel trattamento della ipertensione e delle crisi ipertensive nelle donne in gravidanza.

Sono stati segnalati rari casi di sofferenza perinatale e neonatale (bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, ipoglicemia, ipotermia). In alcuni casi questi sintomi si sono manifestati a distanza di uno o due giorni dalla nascita. La risposta a terapie di supporto (p.es. soluzioni per via endovenosa e glucosio) è in genere rapida, ma nella pre-eclampsia grave ed in particolare dopo trattamento prolungato con labetalolo per via endovenosa, la ripresa può essere più lenta. Questo può essere messo in relazione con un metabolismo epatico diminuito nei prematuri.

I betabloccanti riducono la perfusione placentare che possono causare ritardi della crescita intrauterina o parto prematuro. Questi dati clinici sconsigliano di prolungare eccessivamente l'uso di dosi elevate di labetalolo, ritardare il parto, nonché la somministrazione contemporanea di idralazina se le pazienti sono in trattamento con labetalolo.

Uso durante l'allattamento

Il labetalolo viene secreto nel latte materno; pertanto l'allattamento materno non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine i

Dal momento che labetalolo può provocare vertigini e letargia, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel guidare veicoli e nel fare uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Una limitata percentuale di pazienti manifesta reazioni avverse. Può comparire ipotensione posturale. Sono stati segnalati rari casi di danno epatico (vedere 4.4). Gli eventi avversi riportati sono elencati di seguito, per classe di apparato. Il termine rari indica una frequenza < 0,1%.

- Disturbi del sangue e del sistema linfatico.
 - Rari: alterazioni della crasi ematica.
- Disturbi psichiatrici
 - depressione, sogni vividi
- Disturbi del sistema nervoso.
 - Tremori, vertigini, cefalea, letargia, astenia, formicolii al cuoio capelluto
- Disturbi della vista
 - Secchezza degli occhi con irritazione, disturbi della visione
- Disturbi cardiaci
 - Bradicardia, disturbi della conduzione.
- Disturbi vascolari
 - Ipotensione posturale
 - Rari: edema malleolare
- Disturbi respiratori, toracici e mediastinici.
 - Congestione o secchezza della mucosa nasale
 - Rari: broncospasmo
- Disturbi gastrointestinali.
 - dolore epigastrico, nausea e vomito
- Disturbi epato-biliari
 - Aumento dei test di funzionalità epatica, epatite, ittero, necrosi epatica.
- Disturbi cutanei e sottocutanei

- Eruzioni,
- Disturbi muscolo-scheletrici, connettivali ed ossei
crampi
- Disturbi renali ed urinari
Ritenzione urinaria acuta, disturbi della minzione, mancata eiaculazione
- Disturbi generali
Reazioni di ipersensibilità: Rash, prurito, angioedema, dispnea, eruzioni lichenoidi
Rari: lupus eritematosus sistemico, febbre, miopatia tossica
Altri: sudorazioni
- Indagini diagnostiche
Positività anticorpi anti-nucleo

4.9 Sovradosaggio

In caso di iperdosaggio da labetalolo cloridrato ci si dovrebbero attendere intensi effetti cardiovascolari, per esempio ipotensione accentuata sensibile ai cambiamenti posturali e, in qualche caso, bradicardia.

I pazienti devono essere posti in posizione supina se necessario a gambe rialzate per migliorare la circolazione cerebrale. Consigliabili la lavanda gastrica e la provocazione del vomito fino a poche ore dopo l'ingestione del farmaco; vanno somministrati glicosidi cardiaci diuretici per fronteggiare l'insufficienza cardiaca ed un broncodilatatore selettivo per via inalatoria contro il broncospasmo.

Per fronteggiare la bradicardia deve essere somministrata atropina, alla dose di 0,25-3 mg per via endovenosa.

Per favorire la ripresa della funzione cardiocircolatoria, sarebbe preferibile ricorrere alla noradrenalina per via endovenosa anziché all'isoprenalina. La dose iniziale di noradrenalina consigliata è 5-10 mcg per via e.v. da ripetersi, se necessario, in base alla risposta. In alternativa la noradrenalina può essere somministrata per infusione ad una velocità di 5 mcg al minuto fino al raggiungimento di una risposta soddisfacente.

Nel caso di iperdosaggio grave è da preferirsi il glucagone endovena: un bolo iniziale di 5-10 mg in soluzione fisiologica o con destrosio, eventualmente seguito da un'infusione a 5 mg/ora. In taluni casi può essere necessaria l'elettrostimolazione. 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.

L'emodialisi rimuove dal circolo meno dell'1% di labetalolo cloridrato.

5. Proprietà Farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Farmacoterapeutico: Il labetalolo è un bloccante dei recettori alfa e beta-adrenergici. ATC: C07AG01

Meccanismo d'azione: Trandate è un farmaco antipertensivo che agisce inibendo contemporaneamente sia gli alfa-1 che i beta recettori. Il blocco degli alfa-adrenorecettori arteriolari comporta la riduzione delle resistenze vascolari periferiche. L'attività beta-bloccante protegge il cuore dell'azione simpatica riflessa, normalmente indotta dalla vasodilatazione periferica. L'insieme di queste due azioni consente la riduzione dei valori pressori nel soggetto iperteso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Il labetalolo è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale. Nell'uomo il picco ematico dopo somministrazione di labetalolo cloridrato per via orale viene raggiunto entro 1-2 ore. Con dosi di 100, 200, 400 mg tale picco è risultato, in media, pari a 2, 5-8 e 16 mcg/100 ml. L'emivita è risultata di 4-5 ore. Circa il 50% nel plasma è legato alle proteine.

Metabolismo ed eliminazione

Oltre il 60% della dose somministrata per via orale viene eliminato nelle urine; la rimanente dose viene eliminata attraverso le feci. Il labetalolo cloridrato è metabolizzato prevalentemente nel fegato; solo il 5% viene escreto immodificato, mentre i principali metaboliti risultano essere un glucuronide ed un idrossiderivato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici con labetalolo cloridrato non hanno evidenziato effetti cancerogeni né mutagenici.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, lattosio, magnesio stearato, E 110, titanio diossido, sodio stearato, silice colloidale, povidone, talco, Eudragit, glicole propilenico, polisorbato 80, macrogol 6000, sodio citrato, caolino.

6.2 Incompatibilità

Non note

6.3 Validità

A confezionamento integro: 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

TRANDATE 100 mg compresse rivestite con film - Nessuna speciale precauzione per la conservazione
TRANDATE 200 mg compresse rivestite con film – conservare a temperatura non superiore a 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse vengono confezionate in blister di PVC/alluminio.

I blister sono contenuti, unitamente al foglio illustrativo, in astuccio di cartone da 30 compresse.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

TEOFARMA S.r.l. Via F.lli Cervi , 8 - Valle Salimbene (PV).

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

30 compresse rivestite con film da 100 mg

A.I.C. 023578014

30 compresse rivestite con film da 200 mg

A.I.C. 023578038.

9. Data di prima autorizzazione / Rinnovo dell'autorizzazione

1981 / 2010

10. Data di (parziale) revisione del testo

Giugno 2010

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Nome della specialità medicinale

TRANDATE
(Labetalolo cloridrato)
Fiale

2. Composizione

Una fiala contiene:
Principio attivo : Labetalolo cloridrato 100 mg.
Eccipienti : Acqua p.p.i. q.b. a 20 ml.

3. Forma farmaceutica

Fiale.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il TRANDATE fiale è indicato quando è richiesta una rapida normalizzazione dei valori pressori in pazienti affetti da grave ipertensione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Il TRANDATE fiale è riservato per l'impiego endovenoso in pazienti ospedalizzati.

I livelli plasmatici raggiunti dopo somministrazioni endovenose di TRANDATE nell'ipertensione grave sono sostanzialmente più elevati di quelli che si ottengono dopo somministrazione orale del farmaco e permettono di ottenere quell'effetto bloccante più intenso sui recettori alfa-adrenergici che risulta necessario per controllare lo stato ipertensivo più grave. Il farmaco dovrebbe essere comunque iniettato mantenendo sempre i pazienti in posizione supina.

Iniezione endovenosa

Se è necessario ridurre i valori pressori rapidamente, come, per esempio, nell'encefalopatia ipertensiva, deve essere somministrata una dose di 50 mg di TRANDATE per via endovenosa in un tempo non inferiore ad un minuto. Se necessario, dosi di 50 mg possono venire ripetute 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 dall'iniezione di una dose unica e la durata d'azione è di solito di circa 6 ore pur potendo perdurare anche per 18 ore.

Infusione endovenosa

Un metodo di somministrazione alternativa è l'infusione endovenosa di una soluzione ottenuta diluendo il contenuto di due fiale (200 mg) in 200 ml di cloruro sodico o destrosio per uso parenterale. La soluzione infusioneale così ottenuta contiene 1 mg/ml di TRANDATE.

Va somministrata utilizzando un dispositivo per infusioni di tipo pediatrico munito di una buretta graduata da 50 ml per facilitare un dosaggio accurato.

La velocità di infusione del TRANDATE deve essere di circa 2 mg (2 ml di soluzione infusioneale) per minuto, 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, in relazione alla gravità dello stato ipertensivo. Nella maggioranza dei pazienti, non è necessario somministrare dosi maggiori di 200 mg, tuttavia potrebbero essere richieste dosi fino a 300 mg, specialmente in pazienti affetti da feocromocitoma. La velocità di infusione va modificata in rapporto alla risposta ottenuta a discrezione del medico curante. La pressione arteriosa dovrà essere mantenuta sotto controllo durante tutto il periodo dell'infusione.

Iperensione in gravidanza: la velocità di infusione deve essere inizialmente di 20 mg/ora e quindi raddoppiata ogni 30 minuti fino ad ottenere una risposta soddisfacente o fino al raggiungimento di 160 mg/ora. Se necessario possono essere somistrate dosi maggiori.

Episodi ipertensivi successivi ad infarto del miocardio: la velocità di infusione deve essere inizialmente di 15 mg/ora e quindi aumentata gradualmente, in relazione al controllo della pressione, fino ad un massimo di 120 mg/ora.

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.

Il TRANDATE fiale va somministrato mantenendo il paziente in posizione supina. Si deve evitare di riportare il paziente nella posizione eretta prima delle tre ore successive alla somministrazione endovenosa di TRANDATE, poiché potrebbe comparire una ipotensione posturale accentuata.

Quando i valori pressori risultano adeguatamente ridotti, si instaura una terapia di mantenimento con TRANDATE compresse partendo da una posologia di 200 mg per 2 volte al giorno.

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

Bambini

Non trova indicazione.

4.3 Controindicazioni

Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, insufficienza cardiaca resistente al trattamento con digitalici, insufficienza renale grave, acidosi diabetica.

Shock cardiogeno ed altre condizioni associate con ipotensione severa e prolungata, bradicardia marcata.

L'uso di Trandate fiale è controindicato per controllare episodi ipertensivi successivi ad infarto acuto miocardico, quando la vasocostrizione periferica suggerisce una bassa gittata cardiaca.

Ipersensibilità individuale accertata verso il farmaco.

4.4 Speciali precauzioni per l'uso

In caso di insufficienza cardiaca, prima di iniziare la terapia i pazienti devono essere sottoposti ad un opportuno trattamento con digitalici e diuretici.

Usare con cautela nei pazienti con danno epatico i quali possono presentare concentrazioni plasmatiche di labetalolo superiori alla norma a causa del ridotto metabolismo. Di conseguenza tali pazienti possono richiedere dosi di TRANDATE inferiori a quelle usuali.

I beta-bloccanti, anche quelli cardioselettivi, non devono venire impiegati nei pazienti asmatici o con precedenti anamnestici di broncostruzione, tranne nel caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo. In questi casi deve essere valutato attentamente il rischio di indurre broncospasmo e devono essere prese adeguate precauzioni.

L'eventuale comparsa di broncospasmo può essere dominata facendo ricorso a broncodilatatori selettivi per via inalatoria (a dosaggi eventualmente maggiori di quelli abituali nell'asma). Nel caso fosse richiesto un ulteriore trattamento, si raccomanda di somministrare 1 mg di atropina per via endovenosa. In caso di mancata risoluzione del broncospasmo occorre interrompere il trattamento.

Vi sono state rare segnalazioni di grave danno epatocellulare, di solito reversibile, associato alla terapia con labetalolo a breve e lungo termine.

Alla comparsa dei primi 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, il labetalolo deve essere interrotto e non più risomministrato.

4.5 Interazioni

Va posta attenzione nell'uso contemporaneo di labetalolo ed antiaritmici di Classe I e va evitata l'associazione con calcio antagonisti del tipo del verapamile.

I pazienti in corso di trattamento con beta-bloccanti possono essere più reattivi (con maggior rischio di reazioni anafilattiche) ad esposizioni sia accidentali che diagnostiche o terapeutiche di allergeni vari. Tali pazienti possono risultare meno sensibili alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento delle reazioni allergiche.

L'effetto dell'alotomo sui valori pressori può essere potenziato dal Trandate.

4.6 Uso in gravidanza e allattamento

Sebbene negli animali non siano stati dimostrati effetti teratogeni, il TRANDATE dovrebbe essere usato durante il primo trimestre di gravidanza solo se i benefici prevedibili superano i rischi potenziali.

Poiché il TRANDATE oltrepassa la barriera placentare vanno tenute presenti le possibili conseguenze a carico del feto e del neonato derivanti dal blocco alfa e beta-adrenergico.

Raramente è stata segnalata sofferenza perinatale e neonatale (bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, ipoglicemia, ipotermia). In alcuni casi questi sintomi si sono manifestati a distanza di uno o due giorni dalla nascita.

La risposta a terapie di supporto (p.es. soluzioni per via endovenosa e glucosio) è in genere rapida, ma nella pre-eclampsia grave ed in particolare dopo trattamento prolungato con labetalolo per via endovenosa, la ripresa può essere più lenta. Questo può essere messo in relazione con un metabolismo epatico diminuito nei prematuri. Sono stati riportati casi di morte intrauterina e neonatale, ma erano implicati altri farmaci (p.es. vasodilatatori, farmaci che deprimono la funzione respiratoria), gli effetti della pre-eclampsia, ritardi della crescita intrauterina e prematurità. Questi dati clinici sconsigliano di prolungare eccessivamente l'uso di dosi elevate di labetalolo, di ritardare il parto, nonché la somministrazione contemporanea di idralazina.

La nostra esperienza fino ad oggi, tuttavia, ha mostrato che questo ha avuto un rarissimo riscontro.

Il labetalolo viene secreto nel latte materno, ma nessun effetto collaterale è stato riscontrato in bambini allattati naturalmente.

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

Il prodotto non influenza la capacità di guida e l'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Di norma il TRANDATE è ben tollerato. Ipotensione posturale accentuata può comparire se si consente ai pazienti di assumere la posizione eretta nelle 3 ore successive all'iniezione di TRANDATE.

In un numero limitato di pazienti sono stati segnalati: congestione o secchezza della mucosa nasale, sogni vividi, mancata eiaculazione, ritenzione urinaria acuta, disturbi gastrointestinali (nausea e vomito). Sono stati anche osservati vertigini, cefalea, letargia, astenia, crampi e formicolii al cuoio capelluto, di solito transitori, che tendono a scomparire dopo poche settimane, e assai raramente febbre da farmaco. In un numero molto limitato di pazienti, e non sempre correlabili al trattamento con labetalolo, sono stati segnalati: eruzioni cutanee talvolta di tipo lichenoidale e secchezza degli occhi con irritazione e disturbi della visione; nella maggioranza dei casi tali disturbi sono scomparsi con l'interruzione del trattamento.

Si sono avute rare comunicazioni di epatite, ittero (sia epatocellulare che colestatico) e di valori aumentati dei test di funzionalità epatica e necrosi epatica.

Questi segni e sintomi sono di norma reversibili sospendendo la terapia.

L'uso di farmaci beta-bloccanti provoca in rari casi disturbi della crisi ematica, broncospasmo, bradicardia e blocco cardiaco.

4.9 Sovradosaggio

In caso di iperdosaggio da labetalolo cloridrato ci si dovrebbero attendere intensi effetti cardiovascolari, per esempio ipotensione accentuata sensibile ai cambiamenti posturali e, in qualche caso, bradicardia.

I pazienti devono essere posti in posizione supina se necessario a gambe rialzate per migliorare la circolazione cerebrale. Vanno somministrati glicosidi cardioattivi diuretici per fronteggiare l'insufficienza cardiaca ed un broncodilatatore selettivo per via inalatoria contro il broncospasmo.

Per fronteggiare la bradicardia deve essere somministrata atropina, alla dose di 0,25-3 mg per via endovenosa.

Per favorire la ripresa della funzione cardiocircolatoria, sarebbe preferibile ricorrere alla noradrenalina per via endovenosa anziché all'isoprenalina. La dose iniziale di noradrenalina consigliata è 5-10 mcg per via e.v. da ripetersi, se necessario, in base alla risposta. In alternativa la noradrenalina può essere somministrata per infusione ad una velocità di 5 mcg al minuto fino al raggiungimento di una risposta soddisfacente.

Nel caso di iperdosaggio grave è da preferirsi il glucagone endovenoso: un bolo iniziale di 5-10 mg in soluzione fisiologica o con destrosio, eventualmente seguito da un'infusione a 5 mg/ora. In taluni casi può essere necessaria l'elettrostimolazione. È 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.

L'emodialisi rimuove dal circolo meno dell'1% di labetalolo cloridrato.

5. Proprietà Farmacologiche

5.1 Farmacodinamica

Trandate è un farmaco antipertensivo che agisce inibendo contemporaneamente sia gli alfa che i beta recettori. Tali proprietà emergono dall'insieme dei risultati raccolti dalle prove sperimentali sull'animale, sia in vivo che in vitro e sull'uomo. La specificità dell'azione bloccante del prodotto risulta dimostrata dal fatto che il farmaco è in grado di antagonizzare in modo dose-dipendente gli effetti prodotti dalla stimolazione simpatica (nervo accelerante cardiaco o nervo splancnico) e dalla somministrazione esogena di noradrenalina ed isoprenalina (cioè di agonisti degli alfa e dei beta-recettori, rispettivamente) mentre non influenza o influenza minimamente ed in modo variabile la risposta a farmaci non adrenergici quali l'angiotensina e la nicotina. Il blocco degli alfa-

adrenorecettori arteriolari comporta la riduzione delle resistenze vascolari periferiche. L'attività beta-bloccante protegge il cuore dell'azione simpatica riflessa, normalmente indotta dalla vasodilatazione periferica. L'insieme di queste due azioni consente la riduzione dei valori pressori nel soggetto iperteso. Trandate non esplica alcuna attività a livello del SNC. Sono pertanto da escludere quegli effetti sedativi spesso riscontrabili con altre terapie ipotensive ad attività centrale.

5.2 Farmacocinetica

La farmacocinetica del labetalolo cloridrato è stata studiata nell'animale (ratto, cane) e nell'uomo. La farmacocinetica nell'animale dopo somministrazione orale ha evidenziato un tempo al picco di 2-3 ore nel ratto e di 2-4 ore nel cane. Nell'uomo il picco ematico dopo somministrazione di labetalolo cloridrato per via orale viene raggiunto entro 1-2 ore. Con dosi di 100, 200, 400 mg tale picco è risultato, in media, pari a 2, 5-8 e 16 mcg/100 ml. L'emivita è risultata di 4-5 ore. Il legame sieroproteico è del 50%. Dopo somministrazione endovenosa di 1 mg/Kg, nell'uomo il labetalolo cloridrato viene rapidamente eliminato dal sangue con un'emivita di circa 4 ore. L'analisi radiochimica delle urine dimostra che oltre il 60% della radioattività della dose somministrata per via orale viene eliminata nelle urine; la rimanente dose di radioattività viene eliminata attraverso le feci. Il labetalolo cloridrato è ampiamente metabolizzato; solo il 5% viene escreto immodificato, mentre i principali metaboliti risultano essere un glucuronide ed un idrossiderivato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi a lungo termine, con somministrazione orale di labetalolo cloridrato per 18 mesi nei topi e per 2 anni nei ratti, non hanno evidenziato carcinogenesi.

Studi con labetalolo cloridrato, adoperando nei ratti e nei topi saggi dominanti letali e sottoponendo microorganismi ai tests di Ames modificati, non hanno evidenziato mutagenesi. La DL50 nel topo è di 600 mg/Kg e nel ratto è maggiore di 2 g/Kg. La DL50 e.v. in queste specie va da 50 a 60 mg/Kg.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Lista degli eccipienti

Acqua p.p.i. q.b. a 20 ml.

6.2 Incompatibilità

Il TRANDATE fiale si è rivelato incompatibile con Sodio Bicarbonato iniettabile 4,2% peso/volume.

6.3 Durata di stabilità

A confezionamento integro : 24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

6.5 Contenitore, confezione

Il prodotto è confezionato in fiale di vetro bianco tipo I, da 20 ml, contenute in astuccio di cartone.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEOFARMA S.r.l. Sede via F.lli Cervi 8 - Valle Salimbene (PV)

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

A.I.C.: 023578053

9. Data di prima autorizzazione / Rinnovo dell'autorizzazione

1981 / 2010

10. Data di (parziale) revisione del testo