

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRANDATE INJECTION, 5 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse 1 ml sisaldab 5 mg labetaloolvesinikkloriidi.

INN. *Labetalolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvusetu või peaaegu värvusetu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vererõhu kiire alandamine hüpertensiivse kriisi ja raske hüpertensiooni korral, kaasa arvatud rasedusaegne raske hüpertensioon.

Hüpertensiooni tekitamine anesteesia korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Labetalooli injektsioon on mõeldud haiglaravil patsientide intravenoosseks raviks.

Patsientide rühmad

• Täiskasvanud

Näidustus	Annus
Raskekujuline hüpertensioon	<ul style="list-style-type: none"><u>Boolusinjektsioon:</u> Kui vererõhku on vajalik kiirelt vähendada, tuleb intravenoosse injektsioonina (vähemalt 1 min vältel) kiirelt manustada 50 mg, vajadusel korrata seda 5-minutiliste intervallide järel kuni rahuldava vastuse saamiseni. Koguannus ei tohi ületada 200 mg. Maksimumtoime avaldub reeglina 5 minuti jooksul ja toime kestus on tavaliselt umbes 6 h, kuid võib ulatuda kuni 18 tunnini.
	<u>Intravenoosne infusioon:</u> Kasutada tuleb 1 mg/ml labetaloolilahust, st kaht 20 ml ampulli või kaheksat 5 ml ampulli (200 mg), mis on lahustatud 200 ml mahuni kas naatriumkloriidi ja dekstroosi injektsiooni BP-ga või 5%

	<p>dekstroosi intravenoosse infusiooni BP-ga.</p> <p>Infusiooni kiirus on reeglina 160 mg/h, kuid seda võib muuta vastavalt ravivastusele ja arsti äranägemisel. Efektiivne annus on reeglina 50–200 mg, kuid infusiooni tuleb jätkata kuni rahuldava ravivastuse saamiseni, kusjuures vaja võib minna suuremaid annuseid, iseäranis feokromotsütoomiga patsientidel.</p> <p>Raskekujulise rasedusaegse hüpertensiooni korral tuleb rakendada aeglasemat ja suurenevat infusioonikiirust. Infusiooni kiirus peab alguses olema 20 mg/h ning seda tuleb iga 30 min järel kahekordistada kuni rahuldava ravivastuse saamiseni või kuni 160 mg/h jõudmiseni.</p>
Hüpotensiooni saavutamine anesteesia ajal	<p>Hüpotensiooni saavutamiseks anesteesia ajal on labetalooli injektsiooni soovituslik algannus 10–20 mg intravenoosselt, sõltuvalt patsiendi vanusest ja seisundist.</p> <p>Kui 5 min jooksul ei saavutata rahuldavat hüpotensiooni, tuleb annust 5–10 mg võrra tõsta kuni rahuldava vererõhu saavutamiseni.</p> <p>Hüpotensiooni keskmine kestus pärast 20–25 mg labetalooli on 50 min.</p>

- **Lapsed**

Labetalooli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Patsiendid peavad selle ravimpreparaadi manustamise ajal lebama selili või külili.

Vältida tuleb patsientide püstiasendisse tõstmist 3 tunni jooksul pärast labetalooli intravenoosset manustamist, kuna see võib põhjustada tugevat posturaalset hüpotensiooni.

4.3 Vastunäidustused

- Astma või varasema obstruktiivse hingamisteede haigusega patsientidel ei tohi kasutada mitteselektiivseid beetablokaatoreid.
- Labetalooli süstid ja tabletid on vastunäidustatud 2. ja 3. astme atrioventrikulaarse blokaadi (v.a kui on paigaldatud südamestimulaator), kardiogeense šoki ning teiste raskekujuliste ja pikaajaliste hüpotensiooni või raskekujulise bradükardiaga seotud haigusseisundite korral.
- Kompenseerimata südamepuudulikkus.
- Ebastabiilne/ravimata südamepuudulikkus.
- Siinussõlme nõrkuse sündroom (sh sinuatriaalne blokaad), v.a juhul, kui on paigaldatud südamestimulaator).
- Prinzmetali stenokardia.
- Siinussõlme häire.
- Trandate on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksahaigus

Maksahaiguse korral tuleb olla ettevaatlik. Väga harvadel juhtudel on labetaloolravi korral teatatud raskekujulisest hepatotsellulaarsest kahjustusest. Maksakahjustus on reeglina pöörduv ning seda on esinenud nii lühi- kui ka pikaajalise ravi korral. Teatatud on ka maksa nekroosist, mis on mõnikord lõppenud surmaga. Maksa düsfunktsiooni esimeste nähtude või sümptomite korral tuleks teha vastavad laboratoorsed analüüsid. Kui maksakahjustuse kohta on laboratoorsed tõendid või kui patsiendil esineb ikterus, tuleb labetaloolravi katkestada ning seda ei tohi uuesti alustada.

Eriti hoolikas tuleb olla juhul, kui labetalooli kasutatakse maksakahjustusega patsientidel, kuna sellised patsiendid metaboliseerivad labetalooli aeglasemalt kui ilma maksakahjustuseta patsiendid.

Neerukahjustus

Raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel tuleb labetalooli kasutades olla ettevaatlik (GFR = 15–29 ml/min/1,73 m²).

Perifeerne vaskulaarne haigus

Labetalooli tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel on perifeerne vaskulaarne haigus, kuna ravi võib süvendada haiguse sümptomeid. Ettevaatusega tuleb suhtuda patsientidesse, kellel on perifeersetes arterites haigus (Raynaud' sündroom, vahelduv lonkamine), kuna labetalool võib selle sümptomeid süvendada. Beetablokaatorite halba mõju võib kompenseerida alfablokaator.

Sümptomaatiline bradükardia

Kui patsiendil tekib sümptomaatiline bradükardia, tuleb labetalooli annust vähendada.

Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad

Arvestades beeta-adrenoretseptorit blokeerivate ravimpreparaatide negatiivset toimet atrioventrikulaarsele juhtele, tuleb labetalooli manustades olla ettevaatlik, juhul kui patsiendil on esimese astme atrioventrikulaarne blokaad.

I tüüpi diabeet

Mitteravitud või raskesti ravitava I tüüpi diabeedi korral tuleb olla ettevaatlik. Nagu teisedki beeta-adrenoretseptorit blokeerivad ravimpreparaadid, võib labetalool diabeedipatsientide puhul varjata hüpoglükeemia sümptomeid (tahhükardia ja treemor). Beetablokaatorid võivad suurendada insuliini ja suukaudsete hüpoglükeemiliste ainete hüpoglükeemilist toimet.

Türeotoksikoos

Beetablokaatorid võivad maskeerida *türeotoksikoosi* sümptomeid, kuid see ei muuda kilpnäärme funktsiooni.

Ülitundlikkus beetablokaatorite suhtes

Anafülaktilise reaktsiooni oht Beetablokaatorite võtmisel võivad patsiendid, kellel on varem tekkinud raskekujuline anafülaktiline reaktsioon erinevatele allergeenidele, kergemini reageerida korduvale kokkupuutele, olenemata sellest, kas see on juhuslik, diagnostiline või terapeutiline. Sellised patsiendid võivad mitte reageerida allergilise reaktsiooni ravimiseks kasutatava epinefriini tavalistele annustele.

Adrenaliin

Kui labetalooli saavad patsiendid vajavad adrenaliini, tuleb seda kasutada väiksemas koguses, kuna labetalooliga koos manustamisel võib adrenaliin tekitada bradükardiat ja hüpertensiooni (vt lõik 4.5).

Adrenaliini tugeva toime korral, nt feokromotsütoomi puhul, võib labetalool põhjustada vererõhu paradoksaalset tõusu.

Nahalööbed ja/või kuiv silm

Teatud on nahalöövetest ja/või kuivast silmast, mida seostatakse beeta-adrenoretseptorit blokeerivate ravimpreparaatide kasutamisega. Vastavaid teateid esineb harva ning sümptomid kaovad enamikul juhtudel pärast ravi katkestamist. Kui reaktsiooni ei ole võimalik muuga seletada, tuleb kaaluda ravimpreparaadi kasutamise järk-järgulist vähendamist.

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Mõnedel patsientidel, kes saavad või on saanud eelnevalt ravi tamsulosiiniga, on katarakti operatsiooni käigus täheldatud operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS – kitsa pupilli sündroomi variatsioon). Üksikjuhtudel on seda esinenud ka teiste alfa-1 blokaatoritega ning välistada ei saa ka kogu ravimirühmale omast toimet. Kuna IFIS võib suurendada kataraktioperatsiooni protseduuri tüsistusi, tuleb enne operatsiooni silmaarsti teavitada, kui patsient kasutab või on varem kasutanud alfa-1 blokaatoreid.

Südamepuudulikkus või vasaku vatsakese puudulikkus

Eriti ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on südamepuudulikkus või vasaku vatsakese süstoolne puudulikkus. Labetalool on vastunäidustatud ravimata südamepuudulikkuse korral, kuid seda võib ettevaatlikult kasutada patsientidel, kelle ravi on piisav ning sümptomeid ei esine. Enne labetalooli kasutamist tuleb rakendada südamepuudulikkuse ravi.

Beetablokaatorite kasutamisel esineb südamepuudulikkuse või obstruktiivse kopsuhaiguse tekkimise või ägenemise oht. Südamepuudulikkuse korral tuleb säilitada müokardi kontraktilsus ning puudulikkust kompenseerida. Vähenenud kontraktilsusega patsiente, eriti eakaid, tuleks regulaarselt südamepuudulikkuse edasiarenemise suhtes kontrollida.

Ravi Trandatega ei tohiks järsult katkestada, seda eriti südamepuudulikkuse või stenokardiaga patsientidel (stenokardia ägenemise, müokardi infarkti ning vatsakeste fibrillatsiooni oht).

Inhaleeritavad anesteetikumid

Inhaleeritavate anesteetikumide kaasmanustamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5). Labetaloolravi ei ole vaja enne anesteesi katkestada, kuid patsientidele tuleb enne anesteetikumi manustada intravenoosselt atropiini. Labetalool võib suurendada lenduvate anesteetikumide hüpotensiivset toimet.

Metaboolne atsidoos ja feokromotsütoom

Metaboolse atsidoosi ja feokromotsütoomi korral tuleb olla ettevaatlik. Feokromotsütoomiga patsientidele tohib labetalooli manustada üksnes pärast piisava alfablokaadi saavutamist.

Kaltsiumiioonide antagonistid

Kui labetalooli kasutatakse koos kaltsiumiioonide antagonistidega, eriti kaltsiumikanalite blokaatoritega, mis mõjutavad negatiivselt kontraktilsust ja AV juhtetegevust, tuleb olla ettevaatlik.

Adrenaliini, verapamiili või 1. rühma antiarütmikumide manustamisel koos labetalooliga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Beetablokaatoritel on negatiivne inotropne toime, kuid need ei mõjuta digitaalset positiivset inotropset toimet.

Äkiline verejooks

Anesteesia ajal võib labetalool varjata äkilist verejooksu kompenseerivaid füsioloogilisi reaktsioone (tahhükardia ja vasokonstriksioon). Seetõttu tuleb pöörata hoolikalt tähelepanu verekaole ja allesolevale veremahule.

Manustamine

Pärast injektsiooni ja selle ajal on soovitatav jälgida vererõhku ja südame tööd. Suuremal osal patsientidest tekib kerge langus südame töös; raskekujuline bradükardia on ebatavaline, kuid selle vastu võib manustada intravenoosselt 1–2 mg atropiini.

Teadaolevate kahjustustega patsientidel tuleb jälgida respiratoorset funktsiooni.

Kui vererõhku on boolusinjektsiooni või infusiooni teel piisavalt vähendatud, tuleb see asendada suukaudsete labetaloolitablettidega, algannuseks on 100 mg kaks korda päevas.

Labetalooli on ilma kõrvaltoimete esinemiseta süste teel manustatud patsientidele, kelle hüpertensioon on ravimata ning kes saavad juba teisi hüpotensiivseid aineid, sh beetablokaatoreid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Labetalooli hüpotensiivne toime võib väheneda, kui seda kasutatakse koos prostaglandiini süntetaasi inhibiitoritega (MSPVA-d). Seetõttu võib olla vajalik annuse kohandamine.

Teiste antihüpertensiivsete ainete toimel võib vererõhku langetav toime tugevneda. Labetalool fluorestseerub aluselises lahuses ergastuslainepikkusel 334 nanomeetrit ja fluorestsentslainepikkusel 412 nanomeetrit ja võib seetõttu segada teatud fluorestseeruvate ainete, kaasa arvatud katehhoolamiinide, analüüse.

Labetalooli metaboliitide esinemine uriinis võib anda uriini katekolamiinide, metanefriini, normetanefriini ja vanillülmandelhape (VMA) analüüsides väärtalt suurenenud tulemused, kui kasutatakse fluorimeetrilist või fotomeetrilist meetodit. Kui patsientidel kahtlustatakse feokromotsütoomi ning neid ravitakse labetalooli vesinikkloriidiga, tuleks katekolamiinide taseme määramiseks kasutada spetsiifilist meetodit, nt kõrgtundlikku vedelikkromatograafia analüüsi tahke faasi ekstraktsiooniga.

Labetalool vähendab metaiodobensüülguanidiini (MIBG) radioisotoopide sidumist. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik MIBG stsintigraafilise analüüsi tõlgendamisel.

Labetalooli samaaegne manustamine adrenaliiniga võib põhjustada bradükardiat ja hüpertensiooni (vt lõik 4.4).

Kui labetalooli kasutatakse koos 1. rühma antiarütmikumide või kaltsiumi verapamiili-tüüpi antagonistidega, tuleb olla ettevaatlik.

Kasutamisel koos 1. rühma antiarütmikumidega (nt disopüramiid ja kvinidiin) ja amiodarooniga (2. rühma antiarütmikum) suureneb müokardi depressiooni oht.

Kasutamisel koos kaltsiumiioonide negatiivse inotroopse toimega antagonistidega (nt verapamiil, diltaseem) suureneb märgatavalt bradükardia ja hüpotensiooni oht, seda eriti halvenenud ventrikulaarse funktsiooni ja/või juhtehäiretega patsientidel. Kui patsient läheb kaltsiumiioonide antagonisti kasutamiselt üle beetablokaatorile või vastupidi, ei tohi uue intravenoosse raviga alustada enne, kui eelmise ravi katkestamisest on möödunud vähemalt 48 tundi.

Kaasnev ravi kaltsiumiioonide antagonistidega, mis on divesinikpüridiini derivaadid (nt nifedipiin), võib suurendada hüpotensiooni ohtu ning põhjustada latentse südamepuudulikkusega patsientidel häireid südame töös. Digitaalsete glükosiidide koos beetablokaatoritega võivad suurendada atriuventrikulaarset juhteaega. Labetalool võib võimendada digoksiini toimet ventrikulaarse löögisageduse vähendamisel.

Beetablokaatorid (eriti mitteselektiivsed beetablokaatorid) võivad diabeedipatsientidel suurendada hüpotensiooni ohtu ning varjata hüpotensiooni sümptomeid, nt tahhükardiat ja treemorit, ning

põhjustada viivitust veresuhkru taseme normaliseerumisel pärast insuliinipõhist hüpodükeemiat. Vajalik võib olla suukaudsete diabeediravimite ja insuliini annuse kohandamine.

Beetablokaatoreid kasutavate patsientide üldanesteesia korral tuleb olla ettevaatlik. Beetablokaatorid vähendavad anesteesia ajal arütmiate ohtu, kuid võivad põhjustada reflektorse tahhükardia vähenemist ning suurendada anesteesia ajal hüpotensiooni ohtu. Anesteesikumina tuleb kasutada võimalikult madala astme negatiivse inotroopse toimega ainet. Südame funktsiooni tuleb hoolikalt jälgida ning uiträrvi mõju tugevnemisest tingitud bradükardiat tuleb korrigeerida atropiini intravenoosse manustamisega, 1–2 mg intravenoosselt (katkestada enne operatsiooni, vt lõik 4.2).

Nii beetablokaatoreid kui ka klonidiini kasutavate patsientide puhul tuleb beetablokaatori võtmine katkestada mitu päeva enne klonidiini võtmise lõpetamist. Selle eesmärk on vähendada võimaliku vastupidise toime tõttu tekkivat hüpertensiivset kriisi pärast klonidiini võtmise katkestamist. Ka klonidiinilt beetablokaatorile üle minnes on oluline lõpetada klonidiini võtmine järk-järgult ning alustada ravi beetablokaatoriga mitu päeva pärast klonidiini võtmise katkestamist.

Kaasnev ravi kolinesteraasi inhibiitoritega võib suurendada bradükardia ohtu.

Kaasnev ravi alfa-adrenergiliste ainetelega võib suurendada vererõhu tõusu ohtu (nt fenüülpropanolamiin ja adrenaliin), kaasnev ravi beeta-adrenergiliste ainetelega annab tulemuseks mõlema toime vähenemise (antidoodi efekt).

Ergotamiini derivaatide kaasnev kasutamine võib mõnedel patsientidel suurendada vasospastiliste reaktsioonide ohtu.

Labetalool suurendab imipramiini biosaadavust enam kui 50%, inhibeerides selle 2-hüdroksüleerumist. Labetalool kombinatsioonis imipramiiniga võib suurendada imipramiini ja tritsükliliste antidepressantide toimet. Tritsükliliste antidepressantide kaasnev kasutamine võib suurendada treemori esinemissagedust.

Labetalool võib suurendada lenduvate anesteesikumide hüpotensiivset toimet.

Nitraadid, antipsühhootilised ained (fentiasiini derivaadid, nt kloorpromasiin) ning teised antipsühhootilised ained ja antidepressandid võivad koos labetalooliga kasutamisel suurendada vererõhku alandavat toimet.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertilsus

Labetalooli toime kohta fertilsusele andmed puuduvad.

Rasedus

Rasedustega omandatud kogemused näitavad, et labetalool ei suurenda tõenäoliselt kaasasündinud väärarengute riski. Loomkatsed ei näita reproduktiivtoksilisust. Samas on täheldatud embrüo-loote arengu suhtes toksilist toimet (vt lõik 5.3). Farmakoloogilise toime tõttu alfa- ja beeta-adrenoretseptorite blokaadile tuleb arvestada kõrvaltoimetega lootele ja vastsündinule, kui labetalooli kasutatakse raseduse hilisemas faasis (bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne depressioon, hüpodükeemia). Beetablokaatorid võivad vähendada verevoolu emakas.

Labetalooli tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Labetalool eritub rinnapiima väikestes kogustes (u 0,004-0,07% ema annusest). Seni ei ole olnud teateid kõrvaltoimetest. Labetalooli manustamisel imetavatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teave puudub.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Labetalooli injektsioonide kasutamisel turuletuleku järgsete aruannete järgi kõige sagedamini esinenud soovimatud kõrvaltoimed on muu hulgas: südame paispuudulikkus, posturaalne hüpotensioon, ülitundlikkus, ravimipalavik, maksafunktsiooni näitajate tõus, ninakinnisus ja erektsioonihäired.

Kõrvaltoimete tabel

Esinemissagedus on määratletud järgmist liigitust kasutades:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Trellimärgiga (#) tähistatud kõrvaltoimed on tavaliselt mööduvad ning ilmnevad ravi esimestel nädalatel.

Organsüsteem		Kõrvaltoimeid
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus, ravimipalavik
Südame häired	Sage	Südame paispuudulikkus
	Harv	Bradükardia
	Väga harv	Südame blokaad
Vaskulaarsed häired	Sage	#Posturaalne hüpotensioon
	Väga harv	Raynaud' tõve sümptomite ägenemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	#Ninakinnisus
	Aeg-ajalt	Bronhospasm
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksafunktsiooni näitajate tõus
	Väga harv	Hepatiit, hepatotsellulaarne ikterus, kolestaatiline ikterus, hepatonekroos
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Erektsioonihäired

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Immuunsüsteemi häired

Teatatud ülitundlikkushäirete hulka kuuluvad lööve, kihelus, düspnoe ja väga harva ka ravimipalavik või angioödeem.

Vaskulaarsed häired

Posturaalne hüpotensioon võib avalduda juhul, kui patsientidel lubatakse 3 h jooksul labetalooli injektsioonist alates püstiasendisse tõusta.

Maksa ja sapiteede häired

Maksa- ja sapiteede häirete nähud ja sümptomid on ravimi ärajätmisel tavaliselt pöörduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Eeldada võib sügavaid kardiovaskulaarseid toimeid, nt liigset asendipõhist hüpotensiooni ning vahel bradükardiat. Pärast labetalooli suuremahulist suukaudset üleannustamist on teatatud oliguuriaga neerupuudulikkusest. Ühel juhul võis neerupuudulikkust suurendada vererõhu tõstmiseks kasutatud dopamiin.

Ravi

Patsiendid tuleb asetada selili, jalad kõrgemale.

Vajadusel tuleb vereringe soodustamiseks manustada parenteraalset adrenergilist/antikolinergilist ravi.

Hemodialüüs eemaldab vereringest alla 1% labetaloolvesinikkloriidist.

Edasine ravi vastavalt kliinilistele sümptomitele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: alfa- ja beeta-adrenoblokaatorid; ATC-kood. C07AG01

Toimemehhanism

Labetalool alandab vererõhku, blokeerides perifeerseid arteriolaarseid alfa-adrenoretseptoreid, vähendades sellega perifeerset vastupanu; kaasuv beetablokaad kaitseb südant reflektorse sümpaatilise üliaktiivsuse eest, mis muidu tekiks.

Farmakodünaamilised toimed

Südame väljutusmaht ei vähene märkimisväärselt ei puhkeseisundis ega ka pärast keskmise intensiivsusega füüsilist tegevust. Süstoolse vererõhu tõus füüsilise tegevuse järel on väiksem, kuid vastavad muutused diastoolses rõhus on üldiselt normaalsed. Eeldatavalt on hüpertensioonipatsientidel nendest toimetest kasu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika

Imendumine

Labetalool koosneb keemiliselt neljast stereoisomeerist, millel on erinevad farmakodünaamilised toimed.

Jaotumine

Ligikaudu 50% veres esinevast labetaloolist on seotud valguga. Loomkatsetes läbis aju-vere barjääri vaid ebaoluline kogus labetalooli. Labetalool läbib platsentabarjääri ning eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon

Labetalool metaboliseeritakse peamiselt konjugatsiooni teel inaktiivseteks glükuroniidseteks metaboliitideks.

Eritumine

Glükuroniidsed metaboliidid erituvad nii uriini teel kui ka sapi teel väljaheitesse. Uriini ja sappi eritub muutumatul kujul alla 5% labetaloolist. Labetalooli plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 4 tundi.

Patsientide erirühmad

• Maksakahjustus

Labetalool läbib suukaudsel teel manustades olulise, kuid varieeruva presüsteemse metabolismi. Uuringus suukaudse labetalooliga, mis viidi läbi histoloogiliselt tõestatud tsirroosiga kümnel patsiendil, suurenes ekspositsioon neil patsientidel võrreldes tervete kontrollisikutega ligikaudu kolm korda. Patsientidevaheline varieeruvus oli suur nii patsientide kui ka kontrollrühma seas (u 2,5-kordne). Maksakahjustusega patsientidel võib osutada vajalikuks kasutada väiksemaid suukaudseid labetalooli annuseid (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

• Kartsinogenees, mutogenees ja teratogenees

In vitro ja *in vivo* katsetes ei leitud tõendeid mutageense potentsiaali kohta.

Labetalool ei olnud pikaajalistes hiirtel ja rottidel läbiviidud katsetes kartsinogeenne.

Rottidel ja küülikutel ei leitud inimestele soovitatud maksimaalsest annusest vastavalt 6 ja 4 korda suurematel suukaudsetel annustel teratogeensust.

Inimesele soovitatavale maksimaalsele annusele lähedaste annuste korral täheldati mõlemal liigil loote resorptsiooni sagenemist. Küülikutel läbi viidud labetalooli teratoloogiline uuring intravenoosete annustega, mis olid kuni 1,7 korda suuremad kui maksimaalne soovituslik inimestel kasutatav annus, ei andnud mingeid tõendeid ravimiga seotud lootekahjustustest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lahjendatud vesinikkloriidhape või naatriumhüdroksiid, süstevesi.

6.2 Sobimatus

TRANDATE INJECTION-süstelahus on kokkusobimatu 4,2% naatriumvesinikkarbonaadi süstelahusega .

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Valmislahus on kasutamiskõlblik kuni 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast klaasist (tüüp I) ampullis on 20 ml süstelahust, karbis on 5 ampulli.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

TRANDATE INJECTION-süstelahust võib kasutada koos järgnevate infusioonilahustega: 5% glükoosi-, 0,18% naatriumkloriidi- ja 4% glükoosi- või 0,3% kaaliumkloriidi ja 5% glükoosi- ning kokkusegatud naatriumlaktaadi lahusega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

107895

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

14.06.2000/28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2016