

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP**
(chlorhydrate de labétalol)

5 mg/mL

Antihypertenseur

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de Révision : Le 17 novembre 2014

Numéro de contrôle : 179598

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrCHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP (chlorhydrate de labétalol)

5 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP est un agent bloqueur des récepteurs adrénrgiques α_1 (post-synaptiques) et β . Son action est 4 fois plus prononcée sur les β -récepteurs que sur les α -récepteurs et il bloque aussi bien les récepteurs β_1 que β_2 .

Le mode d'action du chlorhydrate de labétalol en tant qu'antihypertenseur n'a pas été parfaitement établi. On croit que le chlorhydrate de labétalol abaisse la tension artérielle en bloquant partiellement les récepteurs α -adrénrgiques dans les artéριοles périphériques, ce qui cause leur vasodilatation et par conséquent, la diminution de la résistance périphérique. Simultanément, le blocage des récepteurs β -adrénrgiques dans le myocarde prévient la tachycardie réflexe et l'élévation subséquente du débit cardiaque. La vasodilatation périphérique est réalisée par le blocage incomplet des α -récepteurs dans les artéριοles, et les baroréflexes demeurent suffisamment importants pour réduire la fréquence de l'hypotension orthostatique.

Au repos, le chlorhydrate de labétalol réduit légèrement la fréquence cardiaque, augmente le débit systolique, mais ne modifie pas le débit cardiaque de façon significative. Il diminue les augmentations de la pression systolique et de la fréquence cardiaque dues à l'effort, sans produire un effet d'importance significative sur le débit cardiaque.

Suivant l'administration par voie orale à des sujets souffrant d'hypertension, le chlorhydrate de labétalol réduit l'activité de la rénine plasmatique et les taux d'aldostérone, au repos et à l'effort, surtout dans les cas où ces taux étaient élevés avant le traitement. L'efficacité du chlorhydrate de labétalol est particulièrement marquée chez les patients souffrant d'hypertension dont les taux de base de noradrénaline plasmatique sont élevés.

Le chlorhydrate de labétalol est métabolisé surtout lorsque combiné avec l'acide glucuronique; le métabolite formé est inactif. Suivant l'administration par voie IV, le médicament connaît une distribution importante et rapide dans les compartiments tissulaires. Il se lie, à 50 % environ, aux protéines plasmatiques. Le chlorhydrate de labétalol et ses métabolites sont excrétés rapidement dans l'urine et par la bile dans les selles. La demi-vie du chlorhydrate de labétalol dans le plasma

est approximativement de 5,5 heures après administration IV.

À la suite d'une injection IV en bolus, l'effet antihypertenseur maximal est obtenu en 5 à 10 minutes chez la plupart des patients. Cependant, chez certains patients l'effet maximal apparaît beaucoup plus tard.

Lors d'une étude de pharmacologie clinique menée auprès de patients atteints d'hypertension grave, une injection initiale de 0,25 mg/kg de chlorhydrate de labétalol administrée à des patients en position couchée, a abaissé la tension artérielle de 11/7 mm Hg en moyenne. Des injections additionnelles de 0,5 mg/kg à des intervalles de 15 minutes jusqu'à une dose cumulative totale de 1,75 mg/kg de chlorhydrate de labétalol ont causé des baisses additionnelles de la tension artérielle proportionnelles aux doses administrées. Certains patients ont toutefois eu besoin d'une dose cumulative' élevant jusqu'à 3,25 mg/kg. L'effet maximal de chaque dose s'est produit à l'intérieur de 5 minutes. Chez la plupart des patients, l'interruption du traitement IV par le chlorhydrate de labétalol a entraîné, en l'espace de 16 à 18 heures en moyenne, une hausse graduelle et progressive de la tension artérielle, se rapprochant du niveau où elle était avant le traitement.

Des résultats similaires ont été observés chez des patients atteints d'hypertension sévère dont l'état exigeait une baisse immédiate de la tension artérielle. On a tout d'abord administré une dose initiale de 20 mg (correspondant à 0,25 mg/kg pour un patient de 80 kg); puis, des doses additionnelles de 40 mg ou de 80 mg à des intervalles de 10 minutes, jusqu'à l'obtention de l'effet désiré ou jusqu'à ce qu'une dose totale de 300 mg ait été injectée.

L'administration en perfusion IV continue d'une dose moyenne de 136 mg de chlorhydrate de labétalol (27 à 300 mg), sur une période de 2 à 3 heures (moyenne de 2 heures 39 minutes), a réduit la tension artérielle de 60/35 mm Hg en moyenne.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP est indiqué pour le traitement d'urgence de l'hypertension sévère quand une baisse rapide de la tension artérielle est essentielle.

CONTRE-INDICATIONS

Le Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP est contre-indiqué chez les patients souffrant des troubles suivants :

- Insuffisance cardiaque non contrôlée (voir MISES EN GARDE – Insuffisance cardiaque);
- Asthme ou histoire d'une maladie pulmonaire obstructive (voir MISES EN GARDE – Troubles bronchospasmodiques);
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré;
- Choc cardiogène et autres états d'hypoperfusion;

- Bradycardie sinusale;
- Sensibilité connue au labétalol.

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque devrait être maîtrisée par l'administration de digitaline et d'un diurétique avant que soit instauré le traitement au chlorhydrate de labétalol. On ne devrait pas administrer de Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP, aux patients en insuffisance cardiaque réfractaire à la digitaline. La stimulation sympathique est essentielle à la fonction circulatoire dans les cas d'insuffisance cardiaque, et son inhibition par bêta-blocage risque toujours de diminuer davantage la contractilité du myocarde et de précipiter une insuffisance cardiaque. On a rapporté quelques cas de défaillance cardiaque chez des patients traités au chlorhydrate de labétalol. En conséquence, l'administration de chlorhydrate de labétalol à des patients dont l'insuffisance est maîtrisée ou qui risquent d'en présenter une, doit être surveillée attentivement. Le médicament n'abolit pas l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque.

Les patients angineux doivent être mis en garde contre l'interruption brusque de l'administration des agents bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques. On a rapporté quelques cas d'exacerbation grave de l'angor et un certain nombre de cas d'infarctus du myocarde ou d'arythmie ventriculaire chez les patients angineux suite à l'interruption brusque du traitement. Ces deux dernières complications sont susceptibles de survenir, qu'il y ait eu ou non d'abord exacerbation de l'angor. En conséquence, lorsqu'on envisage l'arrêt du traitement au chlorhydrate de labétalol chez un angineux, on doit en diminuer graduellement la posologie pendant environ 2 semaines et le patient doit être suivi de près. Il est aussi nécessaire de maintenir la fréquence des doses et, en cas d'urgence, de procéder au retrait de chlorhydrate de labétalol par paliers, sous observation plus stricte encore. Si l'angor s'aggrave considérablement ou que le patient fait de l'insuffisance coronarienne aiguë, il faut reprendre immédiatement le traitement au labétalol, au moins temporairement.

Peau

On a observé des cas d'érythème et de xérosis conjonctival suite à l'administration de bêta-bloquants. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante, s'est produit suite à l'usage chronique d'un agent bloquant des bêta-récepteurs adrénergiques (practolol). Ce syndrome n'a jamais été associé au chlorhydrate de labétalol ou à un autre agent de cette nature. Cependant, les médecins doivent tenir compte du fait que ces réactions peuvent survenir et, le cas échéant, interrompre le traitement.

Ophtalmologique

Les études chez les animaux ont démontré que le chlorhydrate de labétalol se lie à la mélanine de l'uvée. L'importance de cet effet chez l'homme demeure inconnue, et il est conseillé de procéder périodiquement à des examens ophtalmiques chez le patient traité par le chlorhydrate de labétalol.

Hépatique/biliaire/pancréatique

De rares cas de lésions hépatocellulaires graves ont été signalés suite à l'administration de chlorhydrate de labétalol. Les lésions sont survenues après un traitement à court et à long terme et peuvent se propager lentement malgré une sémiologie mineure. La lésion hépatique est généralement réversible; cependant, de rares cas de nécrose hépatique et de décès ont été rapportés. Des analyses de laboratoire appropriées doivent être effectuées à intervalles réguliers au cours d'un traitement au chlorhydrate de labétalol. De telles analyses devraient être entreprises dès les premiers signes d'insuffisance hépatique (p. ex., prurit, urine foncée, anorexie persistante, ictère, sensibilité du quadrant supérieur droit ou symptômes inexplicables ressemblant à la grippe). Si les résultats de laboratoire révèlent une lésion hépatique ou que le patient fait de l'ictère, le traitement au chlorhydrate de labétalol devrait être interrompu en permanence.

Bradycardie sinusale

L'administration de chlorhydrate de labétalol peut causer une bradycardie sinusale sévère due à une activité vagale non contrée persistant après le blocage des récepteurs bêta₁-adrénergiques; dans de tels cas, il faudrait réduire la dose.

Endocrinien/métabolisme

Les effets délétères possibles de l'usage au long cours de chlorhydrate de labétalol chez les patients souffrant de thyrotoxicose n'ont pas été établis jusqu'ici. Il se peut que le bêta-blocage masque les signes cliniques d'une hyperthyroïdie persistante ou de ses complications, donnant ainsi une fausse impression d'amélioration. En conséquence, le retrait brusque de chlorhydrate de labétalol peut causer une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris une crise thyrotoxisque.

Phéochromocytome

Le chlorhydrate de labétalol peut abaisser efficacement la tension artérielle et soulager les symptômes des patients porteurs de phéochromocytome, mais on a rapporté de l'hypertension paradoxale chez quelques patients ayant cette tumeur. Il faut donc administrer le Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP avec circonspection aux patients atteints de phéochromocytome.

Hypoperfusion cérébrale

Pendant le traitement au Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP des signes d'hypoperfusion cérébrale peuvent se manifester si la tension artérielle est réduite trop rapidement. Les symptômes incluent : confusion, somnolence, légère griserie, étourdissements, nausées, vomissements, pâleur, sudation, vision trouble, céphalées, hallucinations et pertes de conscience. Les signes et symptômes d'hypoperfusion myocardique comprennent des douleurs thoraciques et des signes d'ischémie à l'ÉCG. Bien qu'ils n'aient pas été observés lors de l'usage IV du chlorhydrate de labétalol, un certain nombre d'autres effets indésirables, dont un infarctus cérébral et un infarctus du nerf optique, ont été rapportés avec d'autres agents quand une tension artérielle très élevée a été réduite sur des périodes allant de plusieurs heures à 1 ou 2 jours. La baisse de la tension artérielle devrait donc être accomplie sur une période de temps aussi longue que le permet l'état du patient.

Troubles bronchospastiques

Le Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP ne devrait pas être administré à des patients

souffrant d'asthme ou possédant des antécédents de troubles respiratoires, à moins qu'il n'y ait aucun autre traitement disponible. Dans de tels cas, il conviendrait de tenir compte des risques de bronchospasme. Par conséquent, une surveillance étroite des patients est primordiale et des bronchodilatateurs devraient être employés conjointement avec le chlorhydrate de labétalol. Chez les patients recevant déjà du labétalol, il faudra peut-être augmenter les doses des bronchodilatateurs. Malgré ces précautions, l'état respiratoire du patient peut se détériorer et, le cas échéant, le traitement au Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP devrait être interrompu. Si un bronchospasme se produit après l'administration du chlorhydrate de labétalol, on peut le traiter avec des agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques par inhalation, comme le salbutamol (il est possible que la dose doive dépasser la dose habituelle pour le traitement de l'asthme), et si nécessaire, administrer 1 mg d'atropine par voie IV.

PRÉCAUTIONS

Hypotension orthostatique

Une hypotension orthostatique symptomatique (fréquence de 58 %) peut survenir si le patient est à demi-assis ou si on lui permet de se lever à l'intérieur des 3 heures qui suivent une injection de Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP Il faut donc bien s'assurer que le patient peut tolérer la position debout avant de lui permettre de marcher.

Hypoglycémie

Les agents bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques sont susceptibles d'aggraver l'hypoglycémie chez les patients ainsi prédisposés. Les diabétiques traités par de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peuvent également voir leur tendance à l'hypoglycémie augmenter lorsqu'ils sont traités par les bêta-bloquants.

Réactions allergiques

Traiter une réaction de type allergique peut s'avérer plus difficile chez les patients traités aux bêta-bloquants. Chez ces patients, la réaction peut être plus sévère en raison des effets pharmacologiques des bêta-bloquants et des problèmes associés aux changements des liquides. L'épinéphrine devrait être administrée avec précaution, car il se peut que les effets habituels au traitement de l'anaphylaxie soient absents. Bien que des doses plus élevées d'épinéphrine peuvent s'avérer nécessaires pour maîtriser le bronchospasme, d'un autre côté, ces doses peuvent aussi entraîner une stimulation alpha-adrénergique excessive avec des conséquences d'hypertension, de bradycardie réflexe et de bloc cardiaque, avec le risque d'aggraver le bronchospasme. Les solutions de rechange à l'administration de doses élevées d'épinéphrine comprennent un traitement d'appoint vigoureux, comme l'administration de liquides et d'un bêta-agoniste comme le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour maîtriser le bronchospasme et la norépinéphrine pour soulager l'hypotension.

Gériatrie : La demi-vie du chlorhydrate de labétalol est accrue chez les personnes âgées. De plus, dans ce groupe d'âge, la réponse hypotensive augmente suite à une administration orale ou IV du médicament. Par conséquent, il pourrait s'avérer nécessaire de réduire la dose de Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP chez les patients âgés.

Grossesse

Bien que les essais de reproduction chez les animaux de laboratoire n'aient révélé aucun effet tératogène, l'innocuité du chlorhydrate de labétalol en période de grossesse n'a pas encore été établie. Le chlorhydrate de labétalol traverse la barrière placentaire chez la femme; chez les animaux, il se fixe aux yeux des fœtus. On ne devrait donc administrer le Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP aux femmes enceintes que si les avantages attendus de la thérapeutique justifient le risque encouru par le fœtus.

Allaitement

On a trouvé du chlorhydrate de labétalol dans le lait de femmes qui allaitaient. Si l'usage de Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP s'avère essentiel, les mères devraient s'abstenir d'allaiter.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

Interactions médicamenteuses

Lorsque le chlorhydrate de labétalol est utilisé en association avec des diurétiques et/ou d'autres agents antihypertenseurs, il faut ajuster les doses en conséquence (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le chlorhydrate de labétalol et l'halothane exercent des effets hypotenseurs additifs. De fortes doses d'halothane (3 %) associées au chlorhydrate de labétalol prédisposent le patient aux effets dépresseurs du myocarde causés par l'halothane et à une diminution indésirable de l'activité myocardique. L'anesthésiologiste doit être averti que le patient reçoit du chlorhydrate de labétalol.

Il faudrait être prudent quand on administre en concomitance du Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP et un antiarythmique de classe I ou un antagoniste calcique de la classe du vérapamil, car ces médicaments peuvent exacerber les effets dépresseurs du chlorhydrate de labétalol sur le système cardiaque.

Le chlorhydrate de labétalol émousse la tachycardie réflexe produite par la nitroglycérine sans empêcher les effets hypotenseurs. Lorsqu'il est administré à des patients angineux conjointement à la nitroglycérine, des effets antihypertenseurs supplémentaires peuvent se produire.

Dans une étude, 2,3 % des patients recevant du chlorhydrate de labétalol en association avec un antidépresseur tricyclique ont éprouvé des tremblements musculaires, comparativement à 0,7 % chez ceux qui n'avaient pris que du chlorhydrate de labétalol. La contribution de chacun de ces médicaments à cet effet indésirable n'est pas connue, mais la possibilité d'une interaction médicamenteuse n'est pas à exclure.

Interactions médicamenteuses-épreuves de laboratoire

La présence d'un métabolite du chlorhydrate de labétalol dans l'urine peut amener à détecter des taux faussement élevés de catécholamines urinaires lorsque ces dernières sont décelées au moyen d'une réaction nonspécifique du trihydroxyindole (THI). Dans l'examen des sujets chez qui l'on

soupçonne la présence d'un phéochromocytome et qui sont traités au chlorhydrate de labétalol, on devrait utiliser des techniques de dosage radioenzymatiques spécifiques ou de chromatographie en phase liquide de haute performance pour déterminer les taux de catécholamines ou de leurs métabolites.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les plus graves effets indésirables du chlorhydrate de labétalol à avoir été signalés sont l'hypotension orthostatique sévère, l'ictère et le bronchospasme.

Au cours d'essais cliniques bien contrôlés, les effets indésirables transitoires les plus courants aux doses thérapeutiques habituelles ont été de l'hypotension orthostatique et des étourdissements (16,9%), de la fatigue ou des malaises (13,1%), et des céphalées (8,0%). D'autres effets transitoires comprennent la rétention aiguë de l'urine et des difficultés durant la miction. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le chlorhydrate de labétalol :

Cardiovasculaires : hypotension orthostatique/étourdissements (16,9 %), angor (3,2%), syndrome de Raynaud (3,2%), œdème des pieds (1,9%), palpitations (1,3 %), bradycardie (<1,0%).

Gastro-intestinaux : nausées/vomissements (6,1 %), dyspepsie (1,9 %), constipation (1,6%), sécheresse de la muqueuse buccale/mal de gorge (1,6 %).

Respiratoires : dyspnée (3,8 %), congestion nasale (1,3%).

Dermatologiques : eczéma médicamenteux (3,2%), paresthésie (particulièrement picotement au niveau du cuir chevelu) (3,8%), prurit (0,6%) et œdème de Quincke.

Uro-génitaux : impuissance (2,2%), absence d'éjaculation (0,6%), dysurie (0,6%).

Locomoteurs : douleurs (3,5%), spasmes musculaires (1,3%).

Système Nerveux Central : fatigue/malaise (13,1%), céphalées (8,0%), dépression (2,6%), perte de libido (1,3%), rêves (1,3%).

Divers : troubles de la vue (4,2%), épistaxis (1,6%).

De plus, lors des essais plus élaborés, on a rapporté des bronchospasmes et une bradycardie grave avec une incidence de moins de 1%. Il existe des rapports d'augmentation des épreuves de fonction hépatique, de jaunisse (hépatique et cholestatique) et de nécrose hépatique (voir Mises en garde).

D'autres rapports publiés ou non publiés font état, chez les patients prenant du chlorhydrate de labétalol (orale ou injectable), d'autres effets indésirables rares et isolés tels que : bronchospasmes et diminution du débit expiratoire de pointe (DEP), miction douloureuse (avec rétention urinaire aiguë), difficulté d'éjaculation, maladie de Peyronie, myopathie toxique, tremblements, distorsion

du goût, hypersensibilité, hypoesthésie, érythèmes d'aspects divers (tels que éruption généralisée maculopapulaire ou licheniforme, urticaire, lichen plan bulleux, érythème psoriasiforme, érythème facial, alopecie réversible) et très rarement, fièvre médicamenteuse. Des patients qui recevaient des doses élevées de chlorhydrate de labétalol ont rarement présenté des lésions cutanées évoquant le lupus érythémateux disséminé. On a signalé un syndrome lupoïde chez des patients qui prenaient du chlorhydrate de labétalol; les lésions ont disparu à l'arrêt du traitement. Des études ont aussi signalé la présence de facteur antinucléaire et d'anticorps antimitochondriaux chez des patients recevant du médicament, mais l'importance de ces constatations est encore vague.

ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Des hausses du BUN et de la créatinine dans le sérum à la suite d'injections IV en bolus ont été signalées chez 6,8 % des patients.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789

- Adresse postale : Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice de l'adresse: 0701E

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE

Symptômes

Une hypotension excessive à caractère postural et quelque fois une bradycardie excessive.

Traitement

Étendre le patient sur le dos et élever les jambes au besoin. L'hémodialyse enlève moins de 1 % du labétalol en circulation; par conséquent, le recours à cette technique n'est pas recommandé. Les mesures d'appoint suivantes devraient être appliquées au besoin:

Bradycardie excessive : Administration d'atropine afin de réaliser un bloc vagal. Si la bradycardie persiste, administrer de l'isoprotérénol avec circonspection. Dans les cas réfractaires, il faut songer à l'utilisation d'un stimulateur cardiaque.

Insuffisance cardiaque congestive : Le traitement classique par les glucosides cardiaques et les diurétiques.

Hypotension : Administration de vasopresseurs, tels que la norépinéphrine.

Bronchospasmes : Administrer un agent stimulant les récepteurs bêta₂ et/ou de la théophylline.

On a rapporté des cas d'insuffisance rénale oligurique après un surdosage massif au chlorhydrate de labétalol par voie orale. Dans un cas particulier, l'utilisation de dopamine dans le but d'augmenter la pression sanguine peut avoir contribué à aggraver l'insuffisance rénale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'administration par voie IV de Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP devrait être réservée aux patients hospitalisés. **LA DOSE DOIT ÊTRE INDIVIDUALISÉE** selon la gravité de l'hypertension, la nature et la durée du traitement antérieur et la réponse du patient pendant l'administration du médicament.

Les patients devraient être gardés en position couchée pendant l'administration du médicament par voie IV, parce qu'une baisse considérable de la tension artérielle au lever est à prévoir chez ces patients. Il importe donc d'établir si les patients sont en mesure de tolérer la position debout (pour l'usage de la toilette, par exemple), particulièrement durant les 3 heures qui suivent l'injection.

La tension artérielle devrait être surveillée pendant et après la perfusion ou les injections IV. Des chutes rapides ou excessives de la tension artérielle systolique ou diastolique devraient être évitées. Chez les patients souffrant d'hypertension systolique excessive, la baisse de la tension systolique devrait être utilisée comme indice d'efficacité en plus de l'effet sur la tension diastolique.

Gériatrie : Il faudra vraisemblablement réduire la dose de Chlorhydrate de labétalol injection USP chez les patients âgés (voir PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie : La question de l'emploi sûr et efficace de chlorhydrate de labétalol chez les enfants n'a pas encore été abordée.

Chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique, il faudra probablement administrer une dose moins forte puisque le métabolisme du médicament est réduit.

L'une ou l'autre des deux méthodes suivantes peut être utilisée pour l'administration du Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP:

- injections répétées par voie IV, ou
- perfusion lente et continue.

Injections IV répétées

L'injection initiale de Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP devrait être donnée à une dose de 20 mg de chlorhydrate de labétalol (correspondant à 0,25 mg/kg pour un patient de 80 kg). Elle devrait être administrée lentement par voie IV, sur une période de 2 minutes.

Immédiatement avant l'injection ainsi que 5 et 10 minutes après l'injection, la tension artérielle en position couchée devrait être mesurée pour évaluer la réaction. Des injections supplémentaires de 40 mg peuvent être administrées à des intervalles de 10 minutes jusqu'à ce que le niveau désiré de la tension artérielle en position couchée soit obtenu, ou qu'un total de 300 mg de chlorhydrate de labétalol ait été injecté. L'effet maximal se manifeste habituellement dans les 5 à 10 minutes qui suivent l'injection, mais il peut être retardé.

Perfusion lente et continue

Le Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP destiné à la perfusion IV continue est préparé en diluant le contenu de la fiole dans des liquides communément utilisés pour l'administration IV (voir Compatibilité avec les solutions IV habituelles). Voici 2 méthodes de préparation :

Le contenu des deux flacons (2 x 20 mL) ou une fiole (40 mL) sont ajoutés à 160 ml d'un fluide intraveineux couramment utilisé de façon à ce que la solution finale de 200 ml contienne 200 mg de chlorhydrate de labétalol (1 mg / ml). La solution diluée doit être administrée à un débit de 2 mL / min afin de livrer 2 mg / min.

Sinon, le contenu de deux flacons (2 x 20 ml) ou 1 flacon (40 ml) de solution de Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP peut être ajouté à 250 ml d'un liquide intraveineux couramment utilisé. La solution obtenue contient 200 mg de chlorhydrate de labétalol, environ 2 mg / 3 ml. La solution diluée doit être administrée à un débit de 3 mL / min pour fournir environ 2 mg / min.

Le débit de la perfusion peut être réduit, à la discrétion du médecin, selon l'effet sur la tension artérielle. Pour obtenir plus facilement le débit de perfusion désiré, on pourra recourir à un mécanisme d'administration contrôlée, tel la burette graduée ou la pompe à perfusion à entraînement mécanique.

Puisque la demi-vie du chlorhydrate de labétalol est de 5 à 8 heures, les taux sanguins à l'équilibre

(compte tenu du débit constant de la perfusion) ne seront pas atteints pendant la durée habituelle de la perfusion. Il faudrait toutefois continuer la perfusion jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante. Puis, au moment où il aura été établie la tension artérielle diastolique en position couchée a commencé à s'élever, il serait temps d'instituer le traitement médicamenteux par voie orale. La dose IV efficace se situe généralement entre 50 mg et 200 mg. Une dose totale de 300 mg peut être requise chez certains patients.

Compatibilité avec les solutions IV habituelles

Avant d'être utilisés, les produits pour administration parentérale devraient être examinés visuellement afin de déterminer s'ils contiennent des particules ou s'ils ont changé de couleur, lorsque le contenant et la solution le permettent.

On a soumis Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP à des tests de compatibilité avec des solutions IV communément utilisées. Les concentrations finales de chlorhydrate de labétalol étaient de 1,25 mg/mL et de 3,75 mg/mL de mélange. Le chlorhydrate de labétalol injectable, USP, s'est révélé stable (durant 24 heures au réfrigérateur ou à la température de la pièce) dans du chlorure de sodium injectable, USP, à 0,9 % et du dextrose pour injection, USP, à 5 %.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de Chlorhydrate de Labétalol Injectable, USP contient : 5 mg de chlorhydrate de labétalol, 45 mg de dextrose anhydre, 0,1 mg d'édétate disodique, 0,8 mg de méthylparabène (0,08 %) , 0,1 mg de propylparabène (0,01 %), 0,017 mg d'acide citrique anhydre, de l'acide citrique anhydre et / ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et de l'eau pour injection.

Le Chlorhydrate de Labétalol Injectable USP, 5 mg / ml est disponible en flacons multidoses ambrés, à raison de flacons de 20 ml contenant 20 ml de solution et de flacons de 50 ml contenant 40 ml de solution, boîtes de 1.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans l'emballage d'origine à température ambiante 15°C - 30°C, à l'abri de la lumière.

Compatibilité avec les fluides intraveineux couramment utilisés: Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de déterminer s'ils contiennent des particules ou s'ils ont changé de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent.

Flacon multidose : Jeter 28 jours après la ponction initiale.

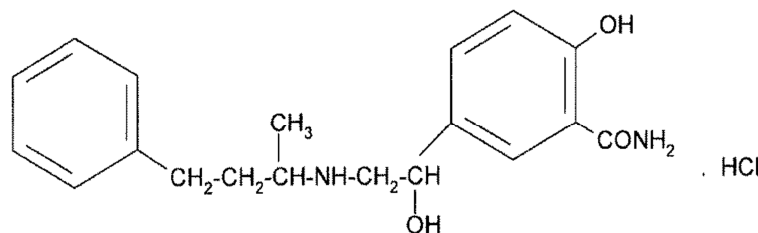
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de labétalol

Nom chimique : chlorure de 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1-méthyl-3-phénylpropyl) ammonium] éthyl] benzamide

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 364,9 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de labétalol est une poudre de couleur blanche à blanc cassé dont le point de fusion se situe autour de 180°C avec décomposition.
Le chlorhydrate de labétalol est soluble dans l'eau et l'alcool; il est insoluble dans l'éther et le chloroforme.
Le pH d'une solution 1 % (p/v) de chlorhydrate de labétalol se situe entre 4,0 et 5,0.

PHARMACOLOGIE

Effets sur le système cardiovasculaire

Chiens :

Aux doses de 0,1 à 10 mg/kg, le chlorhydrate de labétalol intraveineux a causé une baisse, liée à la dose, de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Des doses allant jusqu'à 1 mg/kg ont provoqué un déplacement progressif vers la droite de la courbe de réponse de la tension à la dose pour la noradrénaline. Il n'y a eu aucun accroissement ultérieur du blocage bêta sous l'effet des doses plus élevées. Un blocage des récepteurs bêta-adrénergiques a été observé aux doses de 0,1, 0,5 et 1,0 mg/kg, comme le montre l'antagonisme de la vasodilatation et de la tachycardie provoquées par l'isoprotérénol.

Aux doses de 0,1 à 3,0 mg/kg, le chlorhydrate de labétalol intraveineux a causé une baisse liée à la dose de la tension artérielle (11 à 16 %), de la fréquence cardiaque (16 à 27 %), du flux sanguin aortique (10 à 38 %) et de la contractilité cardiaque (9 à 52 %). Les changements chez les chiens anesthésiés ont duré plus d'une heure. Des réductions uniformes du volume systolique (21 %) sont survenues à la dose la plus élevée, et de la résistance périphérique totale, à 1 et 3 mg/kg.

Les doses orales de 0,25 à 5 mg/kg ont abaissé la tension artérielle systolique de 10 à 35 mmHg pendant environ 5 heures sans changements uniformes de la fréquence cardiaque.

Aucune démonstration n'a été faite d'une activité sympathomimétique intrinsèque du chlorhydrate de labétalol.

Aux doses de 0,03 à 1 mg/kg, le chlorhydrate de labétalol intraveineux a causé une vasodilatation directe des vaisseaux sanguins résistants chez les chiens ainsi privés de tonicité adrénergique.

Le test intradermique de papule ortiée chez le cochon d'Inde a démontré que le labétalol possède une activité anesthésique locale environ équivalente à celle du propranolol.

Êtres humains :

Aux doses de 10, 40 et 160 mg, le chlorhydrate de labétalol intraveineux a causé une inhibition de la hausse liée à la dose et provoquée par la phényléphrine de la tension artérielle moyenne et de la

tachycardie provoquée par l'isoprotérénol. Après 40 mg de chlorhydrate de labétalol, un doublement de la dose de phényléphrine (blocage bêta) et une augmentation de huit fois de la dose d'isoprotérénol (blocage bêta) étaient requis pour obtenir des réponses équivalentes aux niveaux prétraitement. La tachycardie provoquée par la manœuvre de Valsalva était également abolie par la dose IV de 40 mg.

Des doses de 0,5 mg/kg de chlorhydrate de labétalol administrées par voie IV à 12 patients hypertendus ont provoqué les changements en pourcentages moyens statistiquement significatifs suivants : baisse de 18,5 % ($p < 0,001$) de la tension artérielle et de $13,5 \pm 22$ % ($p < 0,02$) de la résistance vasculaire périphérique totale. Aucun changement significatif du débit cardiaque ou de la fréquence cardiaque au repos n'a été observé.

Le chlorhydrate de labétalol a réduit significativement la réponse en tension à l'immersion de la main dans l'eau glacée pendant 60 secondes (**test de réponse en tension au froid**), ce qui témoigne de l'action de blocage bêta postsynaptique du médicament.

Après traitement oral au chlorhydrate de labétalol (dose moyenne de 1200 mg), les concentrations plasmatiques de rénine et d'angiotensine II étaient réduites, surtout si elles étaient élevées avant le traitement. Aux doses de 1 à 2 mg/kg, le chlorhydrate de labétalol intraveineux a réduit les concentrations plasmatiques d'angiotensine II et d'aldostérone chez les patients hypertendus.

Effets sur la fonction pulmonaire

Une dose orale unique de 400 mg de chlorhydrate de labétalol administrée à des patients de sexe masculin en santé a causé une baisse du débit expiratoire de pointe (DEP) au repos et durant l'exercice.

Chez 11 patients asthmatiques hypertendus, une dose orale de 300 mg de chlorhydrate de labétalol a causé une légère baisse du volume expiratoire maximum en une seconde ($VEMS_1$) au repos et a réduit de manière significative l'effet du salbutamol inhalé dans le $VEMS_1$.

Autres effets

Le chlorhydrate de labétalol administré à 17 hommes hypertendus, aux doses orales quotidiennes de 600 à 1200 mg, a provoqué un léger accroissement des niveaux de glycémie à jeun, mais aucune modification de l'activité de l'insuline ou de la réponse à l'épreuve orale de glycémie provoquée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

ANIMAL	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL₅₀ (en mg/kg)
---------------	-------------	----------------------------------	---------------------------------------

Souris	M	PO	655
Souris	F	PO	577
Souris	M	IV	53
Souris	F	IV	49
Rat	M	PO	2379
Rat	F	PO	2055
Rat	M	IV	51
Rat	F	IV	50
Chien	M	IV	34
Chien	F	IV	38

Signes de toxicité

Souris : hypoactivité, dyspnée, prostration, horripilation, ataxie, convulsions cloniques.

Rats : hypoactivité, dyspnée, salivation, convulsions cloniques.

Quatre chiens beagle ont été traités par doses orales uniques de 500, 750 et 1000 mg/kg de chlorhydrate de labétalol. Aucun décès n'est survenu. Les signes suivants ont été observés chez les chiens traités par une dose de 750 mg/kg ou plus : vomissement, rougeur des membranes muqueuses, nez sec, légère sédation, légère tachycardie, bradypnée et hypothermie.

Chez les chiens beagle, la mort est survenue moins de 15 minutes suivant l'administration d'une dose IV de 40 mg/kg et elle était précédée d'un état de prostration. Les animaux ayant survécu (5/12) à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg ont montré des signes temporaires de léthargie, d'hypotension et de bradycardie.

Toxicité subaiguë

Chez les rats, le chlorhydrate de labétalol a été administré par gavage à des doses de 0, 50, 110 et 250 mg/kg/jour (24 rats/dose) pendant 3 mois. Une polydipsie, une polyurie diluée, une protéinurie, une hausse des enzymes hépatiques sériques, une polycythémie et une néphrocalcinose ont été observées. Des cylindres cellulaires ont été relevés dans l'urine d'animaux du groupe à fortes doses.

Du chlorhydrate de labétalol a été administré par voie IV à des chiens beagle (10/sexe) à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour pendant 15 jours. Aucune toxicité provoquée par le médicament n'a été observée.

Toxicité chronique

Le chlorhydrate de labétalol a été administré par gavage aux rats Wistar pendant un an à des doses de 1, 100, 140 et 200 mg/kg/jour (32 rats/dose). Une prolongation faible, mais statistiquement significative, du temps de coagulation a été observée au sein de tous les groupes traités. Des concentrations plasmatiques accrues de phosphatase alcaline, SGOT et SGPT ont été observées

vers la fin de la période d'étude. Un accroissement du poids du cœur a été observé au sein de tous les groupes traités.

Le chlorhydrate de labétalol a été administré oralement à des chiens beagle à des doses de 0, 25, 50 et 100 mg/kg une fois par jour, 7 jours par semaine pendant 52 semaines (6 chiens/dose).

Des tremblements musculaires, une démarche anormale, un vomissement et des selles diarrhéiques de couleur anormale ont été observés aux doses de 50 et 100 mg/kg. Du sang occulte a été occasionnellement observé dans les selles d'animaux du groupe à forte dose.

Un mâle et une femelle du groupe à forte dose sont morts durant les épreuves. Les deux montraient une congestion des muqueuses gastro-intestinales et la femelle présentait des concentrations accrues d'urée sanguine et de SGPT. La cause du décès n'a pas été établie.

Le gain de poids corporel était significativement inférieur chez les mâles qui avaient pris une dose élevée.

Quatre chiens ont développé des ulcères mineurs de la cornée. La sécrétion lacrymale réflexe était normale chez tous les animaux.

La fréquence cardiaque était réduite à toutes les doses (enregistrements ECG).

Aucun changement lié au médicament n'a été observé dans le poids brut des organes ou les observations histopathologiques.

Études de reproduction et tératologiques

Le chlorhydrate de labétalol a été administré par gavage à des rats AHA aux doses de 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour (32 rats/dose) pendant 10 semaines avant l'accouplement et tout au long de la période d'accouplement. La fécondité des animaux traités (génération F0) était réduite en relation avec la dose. Aucune atteinte de la reproduction n'a été observée dans les générations F1 et F2 subséquentes.

Le chlorhydrate de labétalol a été administré par gavage à des rates Wistar primipares tout au long de la grossesse (19 jours) aux doses de 0, 125, 150, 175, 200, 250 et 300 mg/kg/jour (8 rates/dose). Aucune malformation congénitale n'a été observée. La croissance du fœtus était retardée au sein des groupes 250 et 300 mg/kg/dose.

Le chlorhydrate de labétalol a été administré à des lapines blanches accouplées de la Nouvelle-Zélande par gavage du jour 7 jusqu'au jour 19 de la gestation, aux doses de 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour (14 lapines/dose). Aucun effet apparent lié au médicament n'était observé sur l'évolution de la grossesse ou le développement du fœtus.

Études de mutagénicité

Les études effectuées avec du chlorhydrate de labétalol à l'aide de dosages létaux dominants chez les souris et les rats, et exposant les micro-organismes conformément aux épreuves Ames modifiées n'ont révélé aucun signe de mutagénicité liée au médicament.

Études de cancérogénicité

Le chlorhydrate de labétalol a été mélangé au régime alimentaire de souris CR/H Glaxo aux doses de 0, 100, 140 et 200 mg/kg/jour pendant 18 mois (100 souris/dose). Aucune cancérogénicité liée au médicament n'était apparente.

Le chlorhydrate de labétalol a été administré à des rats Sprague-Dawley CD aux doses de 0, 100, 140 et 225 mg/kg/jour pendant 24 mois (110 rats/dose). Une incidence accrue de kystes ovariens, lésions cornéennes, hyperplasie lymphoïde réactive des ganglions lymphatiques cervicaux et hypertrophie des vésicules séminales a été observée au sein des groupes de traitement actif. Aucune cancérogénicité liée au médicament n'était apparente.

RÉFÉRENCES

1. Adam WR, Meagher EJ, Barter CE. Labetalol, beta-blockers, and acute deterioration of chronic airway obstruction. *Clin Exp Hyperten* 1982;A4(8):1419-28.
2. Bellamy GR, Hunyor SN, et al. Magnitude and mechanisms of the antihypertensive action of labetalol, including ambulatory assessment. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:9-16.
3. Brogden RN, Heel RC, et al. Labetalol: à rêviez of itsa pharmacologie and thérapeutique use in hypertension. *Drug* 1978;15(4):251-70.
4. Cummings AMM, Brown JJ, et al. Blood pressure réduction by incrémental infusion of labetalol in patients witz sévère hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:359-64.
5. Eiao A, Virât P. Trématent of hypertension in the Elder witz labetalol. *Acta Med Scan* 1982;Suppl 665:129-33.
6. Farmer JB, Kennedy I, et al. Pharmacologie of AH 5158: a Drug winch blocks bot α - and β -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1972;45:660-75.
7. George RB, Burford JG, et al. Effects of a new alpha and beta adrenergic antagonist in hypertensive patients with reversible chronic airways obstruction. *Chest* 1981;80(3):356.
8. Homeida M, Jackson L, Roberts CJC. Decreased first-pass metabolism of labetalol in chronic liver disease. *Br Med J* 1978;2:1048-50.
9. Jackson SHD, Beevers DG. Comparison of the effects of single doses of atenolol and labetalol on airways obstruction in patients with hypertension and asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:553-6.
10. Kanto JH. Current status of labetalol, the first alpha- and beta-blocking agent. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985;23(11):617-28.
11. Kelly JG, McGarry K, et al. Bioavailability of labetalol increases with age. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:304-5.
12. Lund-Johansen P. Short- and long-term (six year) hemodynamic effects of labetalol in essential hypertension. *Am J Med* 1983;75(Suppl 4A):24-31.
13. MacCarthy EP, Bloomfield SS. Labetalol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. *Pharmacother* 1983;3(4):193-219.
14. Maconochie JG, Woodings EP, Richards DA. Effects of labetalol and propranolol on histamine-induced bronchoconstriction in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1977;4:157-62.

15. Mazzola C, Guffanti E, et al. Respiratory effects of labetalol in anginous or hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1982;31(2):219-31.
16. Morgan T, Gillies A, et al. The effect of labetalol in the treatment of severe drug-resistant hypertension. *Med J Austr* 1978;1:393-6.
17. Papademetriou V, Notargiacomo AV, et al. Treatment of severe hypertension with intravenous labetalol. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32(4):431-5.
18. Pritchard BNC. Combined alpha- and beta-receptor inhibition in the treatment of hypertension. *Drugs* 1984;28(Suppl 2):51-68.
19. Richards DA, Woodings EP, et al. The effects of oral AH5158, a combined α - and β -adrenoceptor antagonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1:505-10.
20. Richards DA, Turner P (eds). Proceedings of a symposium on labetalol - April 1976. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3(Suppl 3):677-8.
21. Richards DA, Woodings EP, Maconochie JG. Comparison of the effects of labetalol and propranolol in healthy men at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1977;4:15-21.
22. Richards DA, Prichard BNC. Proceedings of the second symposium on labetalol –March 1979. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8(Suppl 2):85S-244S.
23. Richards DA, Robertson JIS, Prichard BNC. Proceedings of the third symposium on labetalol - June 1981. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13(Suppl 1):1S-141S.
24. Richards DA, Prichard BNC, et al. Pharmacological basis for antihypertensive effects of intravenous labetalol. *Br Heart J* 1977;39:99-106.
25. Vlachakis ND and Maronde RF, et al. Pharmacodynamics of intravenous labetalol and follow up therapy with oral labetalol. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:503-8.
26. Weber MA, Drayer JIM, Kaufman CA. The combined alpha- and beta-adrenergic blocker labetalol and propranolol in the treatment of high blood pressure: similarities and differences. *J Clin Pharmacol* 1984;24:103-12.
27. Wilson DJ, Wallin JD, et al. Intravenous labetalol in treatment of severe hypertension and hypertensive emergencies. *Am J Med* 1983;75(Suppl 4A):95-102.
28. Paladin Labs Inc., ^{Pr}TRANDATE PRESCRIBING INFORMATION, Numéro de contrôle : 130907, Date de Préparation : August 12, 2009

29. Labetalol Hydrochloride Injection USP (labétalol hydrochloride), Monographie de
Produit, Sandoz Canada Inc., Mai 4, 2011, Numéro de contrôle : 145454