

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE USP

Chlorhydrate de labétalol

5 mg/mL

Pour administration intraveineuse (i.v.)

Antihypertenseur

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec
H9J 2M5

Date de révision :
28 septembre 2022

Numéro de contrôle : 262090

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
STABILITÉ ET CONSERVATION	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	19
TOXICOLOGIE.....	21
RÉFÉRENCES.....	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	27

Pr CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE USP

Chlorhydrate de labétalol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution pour injection à 5 mg/mL	dextrose anhydre, édétate disodique; méthylparabène et propylparabène comme agents de conservation; acide citrique monohydraté et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH; eau pour préparations injectables

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Chlorhydrate de labétalol injectable USP (chlorhydrate de labétalol injectable) est indiqué pour le traitement d'urgence de l'hypertension sévère quand une baisse rapide de la tension artérielle est essentielle.

Personnes âgées : Des doses plus faibles de Chlorhydrate de labétalol injectable USP sont susceptibles d'être nécessaires chez les patients âgés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées*).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

CONTRE-INDICATIONS

Chlorhydrate de labétalol injectable USP est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**;
- Bradycardie sinusale ou maladie du sinus;
- Insuffisance cardiaque non maîtrisée;

- Choc cardiogène et états d'hypoperfusion;
- Asthme ou antécédents d'une maladie pulmonaire obstructive;
- Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré;
- Troubles circulatoires artériels périphériques sévères.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Une hypotension orthostatique symptomatique peut survenir si le patient est à demi assis ou si on lui permet de se lever dans les 3 heures qui suivent une injection de Chlorhydrate de labétalol injectable USP. Les patients doivent être maintenus en position couchée pendant la période d'administration du médicament par voie intraveineuse, car une chute importante de la tension artérielle peut être anticipée chez ces patients. Il faut donc bien s'assurer que le patient peut tolérer la position debout avant de lui permettre de marcher (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque doit être maîtrisée par l'administration de digitaline et d'un diurétique avant que soit instauré le traitement par le chlorhydrate de labétalol. On ne devrait pas administrer 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 par le chlorhydrate de labétalol. En conséquence, l'administration de Chlorhydrate de labétalol injectable USP 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.

Bradycardie sinusale

L'administration de Chlorhydrate de labétalol injectable USP 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.

Troubles artériels périphériques sévères

Les bêta-bloquants peuvent aggraver les symptômes des troubles artériels périphériques sévères, principalement à cause de leur effet hypotenseur. Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent de tels troubles.

Inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques

L'administration concomitante d'inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, comme le vérapamil et le diltiazem, et de bêta-bloquants nécessite de la prudence puisque des effets

additifs sur la contractilité myocardique, la fréquence cardiaque et la conduction AV ont été observés. Une supervision médicale étroite est recommandée (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Systeme endocrinien/métabolisme

Diabète et hypoglycémie

Le Chlorhydrate de labétalol injectable USP doit être utilisé avec prudence chez les patients sujets à des épisodes d'hypoglycémie car les agents bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer certaines des manifestations de l'hypoglycémie, en particulier la tachycardie, et sont susceptibles d'aggraver l'hypoglycémie chez les patients ainsi prédisposés.

De même, 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. Les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée et les patients atteints de diabète qui sont traités par insuline ou hypoglycémifiants oraux doivent être avisés de ces effets potentiels.

Thyrotoxicose

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, il faut surveiller étroitement la fonction thyroïdienne de ces patients. Le retrait brusque du chlorhydrate de labétalol peut causer une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie ou précipiter une crise thyrotoxicque.

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 Chlorhydrate de labétalol injectable USP avec précaution en cas de phéochromocytome confirmé ou soupçonné.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

De rares cas de lésions hépatocellulaires sévères ont été signalés après 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 par le 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 par Chlorhydrate de labétalol injectable USP doit être interrompu définitivement.

Systeme immunitaire

Risque de réactions anaphylactiques

Pendant le traitement par des bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à une variété d'allergènes peuvent présenter des réactions plus prononcées à la suite de contacts répétés avec ces allergènes, que ce soit de façon accidentelle ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. 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 à l'équilibre liquidien. 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 puissent 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 un 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.

Troubles bronchospastiques

Chlorhydrate de labétalol injectable USP ne doit 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 convient de tenir compte des risques de bronchospasme. Par conséquent, une surveillance étroite des patients est primordiale et des bronchodilatateurs doivent 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 par Chlorhydrate de labétalol injectable USP doit 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.

Hypoperfusion cérébrale

Pendant le traitement par 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'ECG. 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 doit donc être accomplie sur une période de temps aussi longue que le permet l'état du patient.

Fonction visuelle

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.

Considérations périopératoires

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale : La préparation préopératoire des patients traités par des bêta-bloquants est controversée. S'il est vrai que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques inhibe la capacité du cœur de répondre à des stimuli réflexes à médiation bêta-adrénergique, l'arrêt brusque du traitement par Chlorhydrate de labétalol injectable USP peut entraîner des complications sévères (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Certains patients recevant des produits bêta-bloquants ont subi des crises prolongées d'hypotension en cours d'anesthésie. On a également signalé des difficultés à rétablir et à maintenir le rythme cardiaque. Pour ces raisons, chez les patients angineux devant subir une intervention chirurgicale non urgente, il faut interrompre progressivement le traitement par Chlorhydrate de labétalol injectable USP, en suivant les recommandations du paragraphe « Arrêt brusque du traitement » (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

En chirurgie d'urgence, du fait que le chlorhydrate de labétalol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, on peut, au besoin, inverser ses effets en administrant des doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol.

Appareil tégumentaire

Syndrome oculo-muco-cutané

On a observé des cas d'érythème et de xérosis conjonctival après l'administration de bêta-bloquants. Un syndrome sévère (syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent une conjunctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante, s'est produit après 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.

Populations particulières

Femmes enceintes

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 labétalol traverse la barrière placentaire chez la femme; chez les animaux, il se fixe aux yeux des fœtus. On ne doit donc administrer Chlorhydrate de labétalol injectable USP aux femmes enceintes que si les avantages attendus de la thérapeutique justifient le risque encouru par le fœtus.

Femmes qui allaitent

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

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées

La biodisponibilité et la demi-vie du chlorhydrate de labétalol sont accrues chez les personnes âgées. De plus, dans ce groupe d'âge, la réponse hypotensive augmente après 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 (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique

Chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique, il faudra probablement administrer une dose moins forte puisque le métabolisme du médicament est réduit (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des analyses de laboratoire appropriées de la fonction hépatique doivent être effectuées à intervalles réguliers au cours d'un traitement par Chlorhydrate de labétalol injectable USP (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des 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.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui

sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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/ou 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 %).

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

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

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

Touchant le 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 ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique*).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

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.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

D'autres rapports publiés ou non publiés font état, chez les patients prenant du chlorhydrate de labétalol (oral 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 lichéniforme, 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 le médicament, mais l'importance de ces constatations est encore vague.

Étant donné que ces effets indésirables proviennent de déclarations spontanées dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible de déterminer leur fréquence ou d'établir un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition au médicament avec fiabilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il faut être prudent quand on administre en concomitance 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.

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

Interactions médicament-médicament

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 sujet 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.

Le chlorhydrate de labétalol émousse la tachycardie réflexe produite par la nitroglycérine sans empêcher les effets hypotenseurs. Lorsqu'il est administré à des artères conjointement à la nitroglycérine, des effets hypertenseurs 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.

L'utilisation concomitante de fingolimod avec des bêta-bloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée. Lorsqu'une telle administration concomitante est

jugée nécessaire, une surveillance appropriée au début du traitement, c'est-à-dire au moins une surveillance pendant la nuit, est recommandée.

Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-examens 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 non spécifique du trihydroxyindole (THI). Dans l'examen des sujets chez qui l'on soupçonne la présence d'un phéochromocytome et qui sont traités par du chlorhydrate de labétalol, on doit 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

L'administration par voie IV de Chlorhydrate de labétalol injectable USP devrait être réservée aux patients hospitalisés. **LA DOSE DOIT ÊTRE INDIVIDUALISÉE** selon le poids du patient, la sévérité de l'hypertension 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) avant de les lever, particulièrement durant les trois heures qui suivent l'injection.

La tension artérielle devrait être surveillée avant, 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.

Pour réduire la tension artérielle dans des cas généraux:

Chlorhydrate de labétalol injectable USP doit être administré à une dose initiale de 0,25 mg/kg, jusqu'à un maximum de 20 mg (pour un patient de 80 kg) par injection intraveineuse lente sur une période de 2 minutes. La posologie varie entre 0,25 et 2 mg/kg. Des injections supplémentaires de 40 mg ou de 80 mg peuvent être administrées toutes les 10 minutes jusqu'à ce que la tension artérielle souhaitée soit atteinte.

Pour réduire la tension artérielle très rapidement:

Une dose de 50 mg de Chlorhydrate de labétalol injectable USP peut être administrée dans la veine pendant 1 minute. Si nécessaire, cette dose peut être répétée toutes les 5 minutes jusqu'à 3 fois jusqu'à ce que la tension artérielle soit abaissée. La dose totale ne doit pas dépasser 200 mg.

Pour réduire la tension artérielle pendant une opération :

Au cours d'une anesthésie, une dose de 10 à 20 mg de Chlorhydrate de labétalol USP (en fonction de l'âge et de la santé) peut être injectée dans la veine. Si, après 5 minutes, la tension artérielle n'a pas été réduite, une dose de 5 à 10 mg peut être administrée toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la tension artérielle soit suffisamment basse.

Personnes âgées : Il faudra vraisemblablement réduire la dose de Chlorhydrate de labétalol injectable USP chez les patients âgés en raison d'une augmentation de la biodisponibilité relative (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*). Une surveillance étroite et une observation stricte des effets indésirables sont recommandées pendant et après l'administration de Chlorhydrate de labétalol injectable USP.

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

Insuffisance hépatique : Chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique, il faudra peut-être administrer une dose moins forte puisque le métabolisme du médicament pourrait diminuer chez ces patients (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

Les deux méthodes suivantes peuvent être utilisées pour l'administration de Chlorhydrate de labétalol injectable USP :

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

Injections IV répétées

Avant la première injection, mesurez la tension artérielle diastolique (TAD) en position couchée.

- Injectez la première dose (0,25 mg/kg, jusqu'à une dose maximale de 20 mg) par injection intraveineuse lente.
- Cinq (5) minutes et 10 minutes après l'injection, répétez la mesure de la TAD en position couchée pour évaluer la réponse du patient. L'effet maximal se produit généralement dans les 5 à 10 minutes suivant chaque injection, mais peut être plus long.
- Aucune autre injection n'est nécessaire si la TAD en position couchée :
 - 1) est inférieure à 95 mmHg; ou
 - 2) a diminué de plus de 30 mmHg.

Si la TAD en position couchée est supérieure à 95 mmHg, administrer une deuxième injection au patient et continuer à surveiller la TAD en position couchée et traiter le

patient comme indiqué ci-dessus.

La posologie de Chlorhydrate de labétalol injectable USP doit être limitée à 300 mg.

Perfusion lente et continue

- Préparez une solution de 1 mg/mL de Chlorhydrate de labétalol injectable USP en diluant le contenu du flacon avec les liquides intraveineux couramment utilisés (par exemple, chlorure de sodium injectable USP à 0,9 % et dextrose injectable USP à 5 % ; voir la section ci-dessous « Compatibilité avec les solutions IV habituelles »).
 - Pour réduire progressivement la tension artérielle, injectez lentement la solution dans la veine.
 - La quantité de solution requise sera déterminée par la réponse au cours du dosage et pourra être ajustée jusqu'à ce que la tension artérielle optimale soit atteinte.
1. Pour réduire l'hypertension artérielle pendant la grossesse
 - Administrer 20 mg de Chlorhydrate de labétalol injectable USP en 60 minutes.
 - La dose peut ensuite être doublée toutes les 30 minutes jusqu'à ce que la tension artérielle soit réduite ou que la dose atteigne 160 mg par heure.
 - Une dose plus élevée peut être utilisée occasionnellement si les avantages potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.
 2. Pour réduire l'hypertension artérielle après une crise cardiaque
 - Administrer 15 mg de Chlorhydrate de labétalol injectable USP pendant 60 minutes.
 - La dose peut ensuite être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 120 mg par heure si nécessaire.
 3. Pour réduire l'hypertension artérielle pour d'autres raisons, telles que l'hypertension sévère
 - Administrer 2 mg/min de Chlorhydrate de labétalol injectable USP jusqu'à ce que la tension artérielle atteigne 95 mmHg.
 - La dose totale administrée est généralement comprise entre 50 mg et 200 mg. Des doses plus élevées allant jusqu'à 300 mg peuvent être utilisées lorsque des doses plus faibles ne sont pas efficaces.

Compatibilité avec les solutions IV habituelles

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. Chlorhydrate de labétalol injectable USP s'est révélé stable et compatible (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 injectable USP à 5 %. 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.

Deux méthodes peuvent être utilisées pour préparer la solution de perfusion :

1. Le contenu de 2 fioles de 20 mL (40 mL) est ajouté à 160 mL d'un liquide couramment employé pour la perfusion IV (p. ex., chlorure de sodium injectable USP à 0,9 % ou dextrose injectable USP à 5 %) de façon à ce que la solution obtenue (200 mL) contienne 200 mg de chlorhydrate de labétalol, soit 1 mg/mL. La solution diluée doit être administrée à raison de 2 mL/min pour fournir 2 mg/min de chlorhydrate de labétalol.
2. Une seconde méthode consiste à ajouter le contenu de 2 fioles de 20 mL (40 mL) de Chlorhydrate de labétalol injectable USP à 250 mL d'un liquide communément employé pour la perfusion IV. La solution ainsi obtenue contiendra 200 mg de chlorhydrate de labétalol, soit approximativement 2 mg/3 mL. La solution diluée doit être administrée à raison de 3 mL/min pour fournir approximativement 2 mg/min de chlorhydrate de labétalol.

Les deux méthodes peuvent être utilisées lorsque l'hypertension artérielle doit être réduite dans les cas autres qu'après une crise cardiaque ou pendant une grossesse. Cependant, le débit de la perfusion peut être réduit en fonction de l'âge du patient, de son poids, de son état de santé, de la sévérité de son hypertension, du traitement antérieur et de sa réponse au traitement. Pour obtenir plus facilement le débit de perfusion désiré, on pourra recourir à un mécanisme d'administration contrôlée, telles 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 faut toutefois continuer la perfusion jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante. Puis, au moment où il aura été établi que la tension artérielle diastolique en position couchée a commencé à s'élever, il faudra instaurer 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.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

Symptômes

Les signes et symptômes associés à la prise d'une dose excessive de Chlorhydrate de labétalol injectable USP sont l'hypotension excessive à caractère postural et quelquefois 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 pour la prise en charge du surdosage.

En cas de surdosage, appliquer des mesures d'appoint générales et instaurer un traitement symptomatique. En fonction des actions pharmacologiques prévues et des recommandations relatives aux autres bêta-bloquants, les mesures d'appoint suivantes peuvent être appliquées au besoin, y compris l'arrêt du traitement par Chlorhydrate de labétalol injectable USP, lorsque la situation clinique le justifie.

Bradycardie excessive : Administration d'atropine par voie intraveineuse 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 : Traitement classique par des glucosides cardiaques et des diurétiques.

Hypotension : Administration de vasopresseurs, tels que la norépinéphrine.

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

Bloc cardiaque (du deuxième ou du troisième degré) : Surveiller et traiter au moyen d'une perfusion d'isoprotérénol. Dans certaines circonstances, l'implantation transthoracique ou transveineuse d'un stimulateur cardiaque peut être nécessaire.

Hypoglycémie : Administrer du glucose par voie intraveineuse. Des doses répétées de glucose par voie intraveineuse ou possiblement de glucagon, peuvent être nécessaires.

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 tension artérielle peut avoir contribué à aggraver l'insuffisance rénale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Chlorhydrate de labétalol injectable USP (chlorhydrate de labétalol) est un agent bloqueur des récepteurs adrénergiques alpha₁-(post-synaptiques) et bêta. Son action est 4 fois plus prononcée sur les bêta-récepteurs que sur les alpha-récepteurs et il bloque aussi bien les récepteurs bêta₁ que bêta₂.

Le mode d'action du labétalol en tant qu'antihypertenseur n'a pas été parfaitement établi. On croit que le labétalol abaisse la tension artérielle en bloquant partiellement les récepteurs alpha-adrénergiques dans les artéριοles périphériques, ce qui cause leur vasodilatation et par

conséquent, une diminution de la résistance périphérique. Simultanément, le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dans le myocarde prévient la tachycardie réflexe et l'élévation subséquente du débit cardiaque. La vasodilatation périphérique est réalisée par le blocage incomplet des alpha-récepteurs dans les artérioles, et les baroréflexes demeurent suffisamment importants pour réduire la fréquence de l'hypotension orthostatique.

Pharmacodynamie

Au repos, le 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 tension artérielle 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 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 labétalol est particulièrement marquée chez les patients souffrant d'hypertension dont les taux de base de noradrénaline plasmatique sont élevés.

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.

Pharmacocinétique

Distribution : 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.

Métabolisme : Le labétalol est métabolisé surtout lorsque combiné avec l'acide glucuronique; le métabolite formé est inactif.

Élimination : Le labétalol et ses métabolites sont excrétés rapidement dans l'urine et par la bile dans les selles. La demi-vie du labétalol dans le plasma est approximativement de 5,5 heures après administration IV.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 20 °C et 25 °C. Craint le gel et la lumière. Fioles multidoses : Jeter 28 jours après la ponction initiale.

Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL contient : chlorhydrate de labétalol 5 mg. **Ingrédients non médicinaux :** Dextrose anhydre 45 mg, édétate disodique 0,1 mg, méthylparabène 0,08 % (p/v) et propylparabène 0,01 % (p/v) comme agents de conservation, acide citrique monohydraté et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Chlorhydrate de labétalol injectable USP, 5 mg/mL, est offert en fioles multidoses de 20 mL, boîtes de 1.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

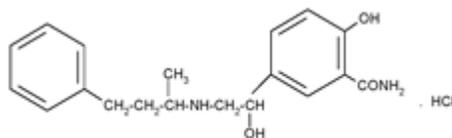
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : 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 : 364,87 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 à la décomposition.

Solubilité : Le chlorhydrate de labétalol est soluble dans l'eau et l'alcool; il est insoluble dans l'éther et le chloroforme.

pH : Le pH d'une solution 1 % (p/v) de chlorhydrate de labétalol se situe entre 4,0 et 5,0.

ESSAIS CLINIQUES

Résultats d'étude

Lors d'une étude de pharmacologie clinique menée auprès de patients atteints d'hypertension sévère, une injection initiale de 0,25 mg/kg de labétalol administrée à des patients en position couchée a abaissé la tension artérielle de 11/7 mmHg 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 labétalol ont causé des baisses de tension artérielle proportionnelles aux doses administrées. Certains patients ont toutefois eu besoin d'une dose cumulative s'élevant jusqu'à 3,25 mg/kg. L'effet maximal de chaque dose s'est produit en 5 minutes. Chez la plupart des patients, l'interruption du traitement IV par le labétalol a entraîné, en l'espace de 16 à 18 heures en moyenne, une hausse graduelle et progressive de la tension artérielle, se rapprochant de la valeur préthérapeutique.

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 mmHg en moyenne.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effets sur l'appareil 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 équipotente 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 doublage 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 par le 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 mâles 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) au repos et a réduit de manière significative l'effet du salbutamol inhalé dans le VEMS.

Autres effets

Le chlorhydrate de labétalol administré à 17 hommes hypertendus, aux doses orales journalières 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	DL ₅₀ (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. ASPEN PHARMA TRADING LIMITED. PrTRANDATE® 5 mg/ml solution for injection. Date de révision : 2 mars 2018.
3. 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.
4. Brogden RN, Heel RC, et al. Labetalol: a review of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs* 1978;15(4):251-70.
5. Cummings AMM, Brown JJ, et al. Blood pressure reduction by incremental infusion of labetalol in patients with severe hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:359-64.
6. Eisalo A, Virta P. Treatment of hypertension in the elderly with labetalol. *Acta Med Scan* 1982;Suppl 665:129-33.
7. Farmer JB, Kennedy I, et al. Pharmacology of AH 5158: a drug which blocks both α - and β -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1972;45:660-75.
8. 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.
9. Homeida M, Jackson L, Roberts CJC. Decreased first-pass metabolism of labetalol in chronic liver disease. *Br Med J* 1978;2:1048-50.
10. 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.
11. Kanto JH. Current status of labetalol, the first alpha- and beta-blocking agent. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985;23(11):617-28.
12. Kelly JG, McGarry K, et al. Bioavailability of labetalol increases with age. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:304-5.
13. 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.
14. MacCarthy EP, Bloomfield SS. Labetalol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. *Pharmacother* 1983;3(4): 193-219.

15. 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.
16. Mazzola C, Guffanti E, et al. Respiratory effects of labetalol in anginous or hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1982;31(2):219-31.
17. 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.
18. Papademetriou V, Notargiacomo AV, et al. Treatment of severe hypertension with intravenous labetalol. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32(4):431-5.
19. Pritchard BNC. Combined alpha- and beta-receptor inhibition in the treatment of hypertension. *Drugs* 1984;28(Suppl 2):51-68.
20. Prometheus Laboratories Inc. Labetalol (Normodyne, Trandate). Notice d'emballage : Trandate. San Diego, CA. 2010.
21. Richards DA, Woodings EP, et al. The effects of oral AH5158, a combined a- and B-adrenoceptor antagonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1:505-10.
22. Richards DA, Turner P (eds). Proceedings of a symposium on labetalol - April 1976. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3(Suppl 3):677-8.
23. 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.
24. Richards DA, Prichard BNC. Proceedings of the second symposium on labetalol - March 1979. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8(Suppl 2):85S-244S.
25. 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.
26. Richards DA, Prichard BNC, et al. Pharmacological basis for antihypertensive effects of intravenous labetalol. *Br Heart J* 1977;39:99-106.
27. RPH Pharmaceuticals AB. PrTRANDATE® 5 mg/ml solution for injection. Numéro de contrôle : 11001919, date de rédaction : juin 2018.
28. 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.
29. 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.

30. William BS, Clifton GG, et al. Antihypertensive effectiveness of intravenous labetalol in accelerated hypertension. *AHA/ASA J.* 1983;5:579-583.
31. 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.
32. Shire BioChem Inc., ^{Pr}TRANDATE[®]. Numéro de contrôle : 085592, date de rédaction : 24 juillet 2003.
33. Paladin Labs Inc. ^{Pr}TRANDATE Prescribing Information. Numéro de contrôle : 190689, date de rédaction : 16 juin 2016.
34. Monographie de produit – Chlorhydrate de labétalol injection USP, Sandoz Canada Inc., date de révision : 4 février 2019, numéro de contrôle : 222272.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE USP

Chlorhydrate de labétalol injectable

Vous ou votre soignant devez lire attentivement ce qui suit avant que vous ne commenciez à recevoir Chlorhydrate de labétalol injectable USP. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Chlorhydrate de labétalol injectable USP sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Chlorhydrate de labétalol injectable USP?

Chlorhydrate de labétalol injectable USP est utilisé à l'hôpital pour traiter d'urgence une pression artérielle très élevée. Il vous est administré lorsque votre pression artérielle doit être abaissée rapidement.

Comment Chlorhydrate de labétalol injectable USP agit-il?

Chlorhydrate de labétalol injectable USP est un médicament antihypertenseur à action rapide qui fait partie d'un groupe de médicaments appelés « bêta-bloquants ».

- Il permet à votre cœur de battre plus lentement et avec moins de force;
- il diminue la pression artérielle en détendant les vaisseaux sanguins, de sorte que votre sang y circule plus facilement.

Quels sont les ingrédients de Chlorhydrate de labétalol injectable USP?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de labétalol

Ingrédients non médicinaux : Dextrose anhydre 45 mg, édétate disodique 0,1 mg; méthylparabène 0,08 % (p/v) et propylparabène 0,01 % (p/v) comme agents de conservation; acide citrique monohydraté et/ou hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Sous quelle forme se présente Chlorhydrate de labétalol injectable USP?

Solution injectable : 5 mg/mL.

Chlorhydrate de labétalol injectable USP ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique ou hypersensible au chlorhydrate de labétalol ou à tout autre composant de Chlorhydrate de labétalol injectable USP;
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque ou si vous remarquez que vos symptômes s'aggravent, par exemple si vous êtes davantage fatigué, si vous êtes essoufflé plus souvent ou si vos chevilles enflent;

- votre cœur est sévèrement endommagé et n'est plus en mesure de pomper assez de sang pour répondre aux besoins de votre corps;
- les battements de votre cœur sont lents ou irréguliers;
- vous présentez un problème de conduction électrique du cœur (causant une douleur thoracique, une difficulté à respirer, des nausées, de la fatigue et des évanouissements);
- vous êtes asthmatique ou vous avez d'autres maladies pulmonaires (comme une bronchite ou de l'emphysème);
- vous avez de graves problèmes de circulation sanguine dans les pieds et les jambes (maladie artérielle périphérique sévère);
- vous avez moins de 18 ans.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir Chlorhydrate de labétalol injectable USP. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà souffert de problèmes cardiaques;
- vous vous êtes déjà évanoui;
- vous êtes atteint de diabète et prenez des médicaments pour maîtriser votre glycémie (taux de sucre dans le sang), ou si votre glycémie est faible (hypoglycémie);
- vous êtes atteint d'une maladie appelée phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale);
- vous avez des problèmes de thyroïde;
- vous avez une maladie du foie;
- vous avez des allergies ou si vous faites des réactions allergiques;
- vous êtes enceinte ou essayez de le devenir. Chlorhydrate de labétalol injectable USP n'est généralement pas recommandé pendant la grossesse. Votre médecin évaluera les bienfaits du médicament pour vous en fonction des risques pour l'enfant à naître;
- vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant un traitement par Chlorhydrate de labétalol injectable USP;
- vous devez subir une intervention chirurgicale et recevrez un anesthésique;
- vous présentez une éruption cutanée pendant un traitement par Chlorhydrate de labétalol injectable USP.

Vous ou votre soignant devez informer votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Chlorhydrate de labétalol injectable USP :

- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, y compris :
 - Diurétiques (des médicaments qui « éliminent l'eau »);
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
 - Inhibiteurs calciques (comme le vérapamil et le diltiazem);

- Anesthésiques administrés lors d’une intervention chirurgicale (comme l’halothane);
- Médicaments utilisés pour prévenir l’angine (comme la nitroglycérine);
- Médicaments et autres produits pour traiter les brûlures d’estomac et les ulcères (comme la cimétidine);
- Médicaments pour traiter la dépression (comme les antidépresseurs tricycliques);
- Médicaments utilisés pour traiter la sclérose en plaques (comme le fingolimod).

Comment Chlorhydrate de labétalol injectable USP doit être administré :

Vous devez recevoir Chlorhydrate de labétalol injectable USP **uniquement** :

- si vous êtes dans un hôpital ou une clinique disposant du matériel de surveillance et de soutien approprié;
- d’un professionnel de la santé spécialement formé à l’utilisation d’antihypertenseurs par voie intraveineuse.

Dose pour adulte : Votre professionnel de la santé décidera de la meilleure dose pour vous. Cela dépendra de :

- Votre âge
- Votre poids
- Votre santé
- La sévérité de votre hypertension
- Votre traitement précédent et votre réponse pendant le traitement.
- Chlorhydrate de labétalol injectable USP vous est administré par injection. Il est injecté directement dans votre veine (par voie intraveineuse). Il peut vous être donné sous les formes suivantes :
 - injection intraveineuse répétée;
 - perfusion continue lente.

Pendant le traitement

- Vous devez être couché pendant le traitement, car une baisse importante de votre pression artérielle pourrait se produire si vous êtes debout.

Après le traitement

- Votre capacité à tolérer la position debout sera établie par votre médecin.

Chez les personnes âgées et les patients ayant des troubles du foie

On utilise en général des doses moins élevées chez les patients plus âgés et chez ceux qui ont des troubles du foie.

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Chlorhydrate de labétalol injectable USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l’absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Chlorhydrate de labétalol injectable USP?

Lorsque vous recevez Chlorhydrate de labétalol injectable USP, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Étourdissements
- Maux de tête
- Nausées/vomissements
- Fatigue

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements ou sensation de tête légère pouvant mener à l'évanouissement et qui sont susceptibles de survenir lors des changements de position (p. ex. passage de la position couchée à la position debout) 		√	
<ul style="list-style-type: none"> • Douleur thoracique 			√
PEU FRÉQUENT			
<ul style="list-style-type: none"> • Bradycardie : diminution de la fréquence cardiaque entraînant des étourdissements ou l'évanouissement 		√	
<ul style="list-style-type: none"> • Réactions allergiques : éruptions cutanées, enflure des lèvres, du visage ou du cou, difficulté à respirer ou à parler 			√

<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque congestive : rythme cardiaque irrégulier, faible fréquence cardiaque ou autres changements cardiaques 		√	
<ul style="list-style-type: none"> • Rétrécissement des voies respiratoires (bronchospasme) ou autre trouble des poumons 		√	
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit 			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome ressemblant au lupus : douleurs aux articulations, aux muscles ou à la poitrine lorsque vous toussiez ou respirez, difficulté à respirer (essoufflement ou respiration difficile) 		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Chlorhydrate de labétalol injectable USP sera conservé par votre professionnel de la santé, votre hôpital ou votre clinique.

Pour en savoir plus sur Chlorhydrate de labétalol injectable USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada \(https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp\)](https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp), sur le site du fabricant (www.pfizer.ca), ou encore en composant le **1-800-463-6001**.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Pfizer Canada SRI

Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 28 septembre 2022