

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP

chlorhydrate de labétalol

5 mg / mL

Antihypertenseur

Strides Pharma Canada Inc.
1565, Boul. Lionel-Boulet,
Varenes, QC J3X 1P7
Canada

Date de révision:
Le 26 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274419

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LE MÉDICAMENT	26

Pr **CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP**

chlorhydrate de labétalol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution pour injection 5 mg / mL	Dextrose anhydre, édétate disodique, méthylparabène (comme agent de conservation), propylparabène (comme agent de conservation), acide citrique anhydre et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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.

Gériatrie : 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 spéciales et DOSAGE ET ADMINISTRATION, Patients gériatriques).

Pédiatrie (< 18 ans) : La sécurité 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 chez les patients souffrant de troubles suivants :

- qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient dans la formulation ou le composant du conteneur. Pour une liste complète, consultez la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie du produit.
- exposition de la bradycardie sinusale ou syndrome du sinus malade.
- insuffisance cardiaque non contrôlée
- choc cardiogène et autres états d'hypoperfusion;
- asthme ou histoire 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

General

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. Les patients doivent être maintenus en position couchée pendant la période d'administration du médicament par voie intraveineuse, car une chute importante de la pression 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).

Cardiovasculaire

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 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 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 graves

Les bêta-bloquants peuvent aggraver les symptômes des troubles artériels périphériques graves, 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).

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 de chlorhydrate de Labétalol peut causer une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie ou précipiter une crise thyrotoxisque aiguë.

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 aux patients atteints de phéochromocytome.

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 INJECTABLE, USP devrait être interrompu en permanence.

Système immunitaire

Risque de réactions anaphylactiques

Pendant le traitement par des bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques graves 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 grave 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 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 bronchospasmiques

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.

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.

Ophthalmologique

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 aux 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 de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP peut entraîner des complications graves (voir la section 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 avec le CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP, en suivant les recommandations du paragraphe « Arrêt brusque du traitement » (voir la section 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.

Peau

Syndrome oculo-muco-cutané

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.

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 chez l'humain 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 pas administrer CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP aux femmes enceintes que si les avantages attendus de lathérapeutique justifient le risque couru 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.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie : 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 suite à l'administration du médicament. Par conséquent, il pourrait s'avérer nécessaire de réduire la dose de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP chez les sujets âgés.

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 essais de laboratoire

Des analyses de laboratoire appropriées de la fonction hépatique doivent être effectuées à intervalles réguliers au cours d'un traitement avec le CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, hépatique/biliaire/pancréatique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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 à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements 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 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 oedème 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 ET PRÉCAUTIONS, hépatique/biliaire/pancréatique).

Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux

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 au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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.

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 le chlorhydrate de labétalol 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 angineux 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-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais 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 modification posologique

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 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.

Pour réduire la pression artérielle dans des cas généraux:

Le 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 deux minutes. La posologie varie entre 0,25 et 2 mg / kg. Des injections supplémentaires de 40 mg ou 80 mg peuvent être administrées toutes les dix minutes jusqu'à ce que la pression artérielle souhaitée soit atteinte.

Pour réduire la pression artérielle très rapidement:

Une dose de 50 mg de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE USP peut être administrée dans la veine pendant une minute. Si nécessaire, cette dose peut être répétée toutes les cinq minutes jusqu'à trois fois jusqu'à ce que la pression artérielle soit abaissée. La dose totale ne doit pas dépasser 200 mg.

Pour réduire la pression artérielle pendant une opération :

Sous anesthésie, une injection de 10 à 20 mg de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE USP (en fonction de l'âge et de la santé) peut être injectée dans la veine. Si, après 5 minutes, la pression 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 pression artérielle soit suffisamment basse.

Patients Gériatrique : Il faudra vraisemblablement réduire la dose de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP chez les patients âgés dû à 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 suite à l'administration de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP.

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

Insuffisance hépatique : Chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique, il faudra possiblement administrer une dose moins forte puisque le métabolisme du médicament est réduit. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières)

L'une ou l'autre des 2 méthodes suivantes peut être utilisée 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 pression artérielle diastolique (PAD) en position couché.

- Injectez la première dose (0,25 mg / kg, jusqu'à une dose maximale de 20 mg) par injection intraveineuse lente.
- Cinq minutes et dix minutes après l'injection, répétez la mesure du PAD en position

couché 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 PAD en position couché:
 - 1) est inférieur à 95 mmHg; L'Egypte
 - 2) a diminué de plus de 30 mmHg

Si PAD en position couché est supérieur à 95 mmHg, administrer une deuxième injection au patient et continuer à surveiller PAD en position couché et la dose au 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, injection de chlorure de sodium USP à 0,9% et Injection de dextrose USP à 5%; voir la section ci-dessous Compatibilité avec les fluides intraveineux d'usage commun).
 - Pour réduire progressivement la pression 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 pression artérielle optimale soit atteinte.
1. 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 pression 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. 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. Réduire l'hypertension artérielle pour d'autres raisons, telles que l'hypertension grave
 - Administrer 2 mg/min de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP jusqu'à ce que la pression 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 injection USP 0,9 % et du Dextrose injection USP 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 perfusion IV (e.g. Injection de chlorure de sodium USP à 0.9% ou injection de dextrose 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 devrait 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 (40 mL) de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP à 250 mL d'un liquide couramment employé pour perfusion IV. La solution ainsi obtenue contiendra 200 mg de chlorhydrate de labétalol, soit approximativement 2 mg/3 mL. La solution diluée devrait 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 gravité 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, 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 établi que 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.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

Les signes et symptômes associés à la prise d'une dose excessive du CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP sont l'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 :

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 CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP, lorsque la situation clinique le justifie :

Bradycardie excessive : Administration d'atropine par voie intraveineuse (i.v.) 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 : 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.

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 pression sanguine 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 artérioles périphériques, ce qui cause leur vasodilatation et par conséquent, la 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.

Pharmacodynamique

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 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 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.

Excrétion : Le chlorhydrate de 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.

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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de CHLORHYDRATE DE LABETALOL 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 %) (comme agent de conservation), 0,1 mg de propylparabène (0,01 %) (comme agent de conservation), 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.

CHLORHYDRATE DE LABETALOL 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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

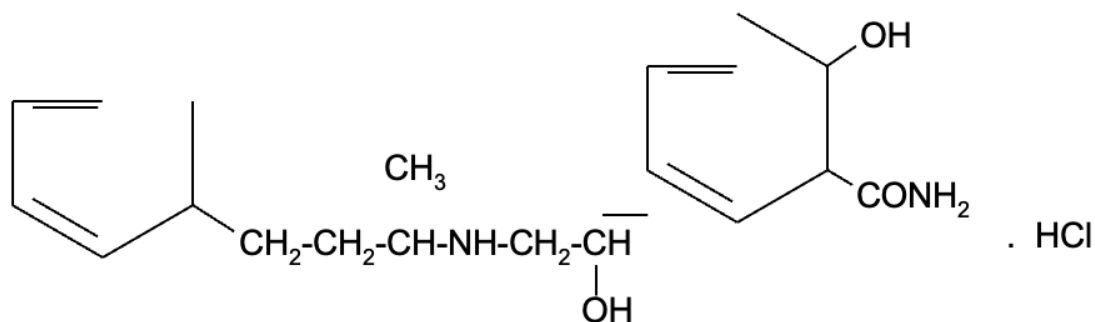
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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 : C₁₉H₂₄N₂O₃ • 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 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 de l'étude

Lors d'une étude de pharmacologie clinique menée auprès de patients atteints d'hypertension grave, 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 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 labétalol ont causé des baisses de tension artérielle proportionnelles aux doses administrées. Certains patients ont toutefois eu besoin d'une dose cumulative élevée 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 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effets sur le système cardio-vasculaire

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 propanolol.

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 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 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 ($VEMS_1$) 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 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 lacrimale 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., Pr TRANDATE® 5mg/ml solution for injection, Date of revision: March 2, 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. Prichard 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). Product Insert. Trandate: San Diego, CA. 2010.
21. 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.
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., Pr TRANDATE® 5mg/ml solution for injection, Control Number: 11001919, Date of Preparation: June , 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®, Control Number: 085592, Date of Preparation: July 24, 2003.
33. Paladin Labs Inc., Pr TRANDATE, Control Number:190689, Date of Preparation: June 16, 2016.
34. CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP (solution, 5 mg/ml), contrôle de soumission 262094, monographie de produit, Sandoz Canada Inc. (Le 20 septembre 2022)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrCHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP

Chlorhydrate de labétalol pour injection

Vous ou votre soignant devriez lire attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP.

Pourquoi CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP est-il utilisé ?

Le CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP est utilisé à l'hôpital pour traiter d'urgence l'hypertension artérielle. Il vous est administré lorsque votre pression artérielle doit être abaissée rapidement.

Comment CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP agit-il ?

Le 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 médicamenteux : chlorhydrate de labétalol

Ingrédients non médicamenteux : Dextrose anhydre, édétate disodique, méthylparabène, propylparabène, acide citrique anhydre et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour injection.

CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP est offert sous la forme posologique qui suivante :

Flacons ambre multidoses: 5 mg / mL

Ne prenez pas CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP si :

- Vous êtes allergique ou hypersensible au chlorhydrate de labétalol ou à tout autre composant du CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP ;
- Vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque ou si 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 gravement 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 si 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 graves);
- Vous avez moins de 18 ans.

Vous ou votre soignant devriez consulter votre professionnel de la santé avant de prendre CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Vous ou votre soignant devriez mentionner à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- Vous avez déjà souffert de problèmes cardiaques;
- Vous êtes déjà évanoui;
- Vous êtes atteint de diabète et prenez des médicaments pour maîtriser votre glycémie, 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 de foie;
- Vous avez des allergies ou si vous faites des réactions allergiques;
- Vous êtes enceinte ou essayez de le devenir. Le 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 du CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP;
- Vous devez subir une intervention chirurgicale et recevrez un anesthésique;
- Vous présentez une éruption cutanée pendant un traitement par du CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP.

Vous ou votre soignant devriez informer votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses 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 prendre CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP :

Vous ne devriez recevoir du CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP **que** :

- Si vous êtes dans un hôpital ou une clinique disposant du matériel de surveillance et de soutien approprié
- Par 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 gravité de votre l'hypertension
- Thérapie précédente et votre réponse pendant le traitement
- Le CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP vous est administrée par injection. Il est injecté directement dans votre veine (par voie intraveineuse). Il peut vous être donné en tant que :
 - injection intraveineuse répétée, ou
 - perfusion continue lente

Pendant le traitement:

- Vous devez être couchés pendant la période d'administration du médicament par voie intraveineuse, car une baisse importante de votre pression artérielle au repos peut être anticipée.

Après le traitement:

- Votre capacité à tolérer la position debout (par exemple l'utilisation de toilettes) doit être 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.

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous prenez soin, avez pris trop de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE USP, contactez immédiatement 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 ?

En prenant CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. 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 :

- Etourdissements
- 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 prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
COURANT			
<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 COURANTS			
<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 			√

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque congestive : rythme cardiaque irrégulier, faible fréquence cardiaque ou autres changements des symptômes 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) 		√	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

Conservation :

CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP sera conservée par votre professionnel de la santé, votre hôpital ou votre clinique.

Pour en savoir davantage au sujet de CHLORHYDRATE DE LABÉTALOL INJECTABLE, USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site web du fabricant <http://www.strides.com>, ou en appelant au (905) 829-3838.

Ce dépliant a été préparé par Strides Pharma Canada Inc.

Dernière révision : Le 26 septembre 2023