

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patientes

Pr Chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 %

Chlorhydrate de labétalol

Solution

Usage intraveineuse (IV)

1 mg / mL (Prêt à l'emploi, sac de 200 mL)

Pr Chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium 0.72 %,

Chlorhydrate de labétalol

Solution

Usage intraveineuse (IV)

1 mg / mL (prêt à l'emploi, sacde 100 mL, sac de 200 mL et sac de 300 mL)

Agent antihypertenseur

Hikma Canada Ltd.
5995 Avebury Road, Suite 804
Mississauga, ON
Canada L5R 3P9

Date de révision :
24 avril 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 276831

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet	Sans objet
------------	------------

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux les professionnels de la santé.....	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie (<18 ans)	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications.....	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions graves.....	5
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	7
5 Surdose.....	7
6 Formes posologiques, teneurs, composition, et conditionnement	8
7 Mises en garde et précautions	9
Généralités	9
Cardiovasculaire	9
Endocrinien/Métabolisme	10
Hépatique/Biliaire/Pancréatique	10
Immunité.....	11
Surveillance et essais de laboratoire	11
Troubles bronchospasmiques	11
Hypoperfusion cérébrale	12
Ophthalmologique.....	12
Considérations périopératoires.....	12

	Peau	12
	7.1 Populations particulières	13
	7.1.1 Grossesse	13
	7.1.2 Allaitement	13
	7.1.3 Pédiatrie (<18 ans)	13
	7.1.4 Patients gériatriques	13
8	Effets indésirables	13
	8.1 Aperçu des effets indésirables	13
	8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	13
	8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	14
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	14
9	Interactions médicamenteuses	15
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	15
	9.4 Interactions médicament-médicament	15
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	15
	9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	15
10	Pharmacologie clinique	16
	10.1 Mode d'action	16
	10.2 Pharmacodynamie	16
	10.3 Pharmacocinétique	16
11	Entreposage, stabilité et élimination	17
13	Renseignements Pharmaceutiques	18
14	Essais cliniques	19
	14.1 Essais cliniques par indication	19
16	Toxicologie non clinique	20
17	Monographies de produits à l'appui	22
	Renseignements pour les patients sur les médicaments	23

Partie 1 : Renseignements destinés aux les professionnels de la santé

1 Indications

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % sont indiqués pour le traitement d'urgence d'une hypertension sévère lorsqu'une réduction rapide et urgente de la pression artérielle est essentielle.

1.1 Pédiatrie (<18 ans)

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

1.2 Gériatrie

Les données des études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences de sécurité ou d'efficacité. Des doses plus faibles de Chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de Chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium 0,72 % sont susceptibles d'être nécessaires chez les patients âgés, voir [7.1.4 Gériatrie](#) et [4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients gériatriques](#).

2 Contre-indications

Chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et du chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium 0,72 % sont contre-indiqués chez les patients :

- qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6 Formes posologiques, teneurs, composition, et conditionnement](#).
- présentant une bradycardie sinusale ou un syndrome du sinus malade.
- avec une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée.
- présentant un choc cardiogénique et des états d'hypoperfusion.
- souffrant d'asthme ou ayant des antécédents de maladie pulmonaire obstructive.
- avec un bloc auriculo-ventriculaire (AV) supérieur au premier degré.
- souffrant de troubles circulatoires artériels périphériques sévères.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions graves

Lésions hépatocellulaires sévères

- Des lésions sont survenues après un traitement à court et à long terme par le chlorhydrate de labétalol et peuvent être lentement progressives en dépit d'une symptomatologie minimale. Les lésions hépatiques sont généralement réversibles, mais de rares cas de nécrose hépatique et de décès ont été rapportés. (voir [7 mises en garde et précautions, hépatique/biliaire/pancréatique et surveillance et tests de laboratoire](#)).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

L'Injection de chlorhydrate de labetalol en chlorure de sodium et l'Injection de chlorhydrate de labetalol dans du dextrose sont des solutions prêtes à l'emploi qui ne nécessitent pas de dilution supplémentaire.

L'administration par voie IV de chlorhydrate de labétalol injectable 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 doit être surveillée avant, pendant et après la perfusion. Des chutes rapides ou excessives de la pression artérielle systolique ou diastolique pendant le traitement par voie intraveineuse doivent 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.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Perfusion continue lente

- 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 injection 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 bénéfices potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.

2. Réduire l'hypertension artérielle après une crise cardiaque
 - Administrer 15 mg de Chlorhydrate de labétalol injection 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 injection 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.

Lorsque l'hypertension artérielle doit être réduite dans les cas autres qu'après une crise cardiaque ou pendant une grossesse. 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 faciliter la vitesse de perfusion souhaitée, la solution diluée peut être perfusée à l'aide d'un mécanisme d'administration contrôlé, par exemple une burette graduée ou une pompe à perfusion à entraînement mécanique

La demi-vie du chlorhydrate de labétalol étant de 5 à 8 heures, les taux sanguins à l'état d'équilibre (compte tenu d'une vitesse de perfusion constante) ne seraient pas atteints pendant la durée habituelle de la perfusion. La perfusion doit être poursuivie jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante ; elle doit ensuite être interrompue et un traitement oral doit être instauré lorsqu'il a été établi que la pression artérielle diastolique en décubitus dorsal a commencé à s'élever. La dose intraveineuse efficace est généralement comprise entre 50 et 200 mg. Une dose totale allant jusqu'à 300 mg peut être nécessaire chez certains patients.

Patients gériatriques: Des doses plus faibles de chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium 0,72 % seront probablement nécessaires chez les patients âgés (voir [7 mises en garde et précautions, populations particulières](#)). Une surveillance étroite et un suivi rigoureux des effets indésirables sont recommandés pendant et après l'administration du Chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et du Chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium 0,72 %.

Pédiatrie: Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

Insuffisance hépatique: Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent avoir besoin de doses plus faibles, car le métabolisme du médicament peut diminuer chez eux (voir [7 Mises en garde et précautions, Populations particulières](#)).

4.4 Administration

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % doivent être administrés par perfusion lente et continue.

La dose de chlorhydrate de labétalol ne doit pas dépasser 300 mg.

Le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium et le chlorhydrate de labétalol injectable en dextrose sont des solutions prêtes à l'emploi qui ne nécessitent pas de dilution supplémentaire. Vérifier qu'il n'y a pas de fuite en pressant fermement le sac. En cas de fuite, jeter la solution, car la stérilité peut être compromise. Ne pas ajouter de médicaments supplémentaires dans le sac.

Une fois la perfusion terminée, jeter toute solution restante au bout de 24 heures.

5 Surdose

Symptômes

Les signes et symptômes associés à la prise d'une dose excessive du chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % 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 comme méthode de gestion des surdoses.

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 injection, lorsque la situation clinique le justifie :

- **Bradycardie excessive** : administration d'atropine par voie intraveineuse (IV) 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 les glucosides cardiaques et les diurétiques.
- **Hypotension** : administration de vasopresseurs, tels que la norépinéphrine.
- **Bronchospasmes** : administration d'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** : administration du glucose par voie intraveineuse. Des doses répétées de glucose par voie intraveineuse ou possiblement de glucagon, peuvent être nécessaires.

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes posologiques, teneurs, composition, et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / Force/Composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution, 1 mg / mL, chlorhydrate de labétalol dans du dextrose à 5%	Dextrose anhydre, édétate disodique, acide citrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour injection.
Perfusion intraveineuse	Solution, 1 mg / mL, chlorhydrate de labétalol en chlorure de sodium 0.72%	Chlorure de sodium, dextrose anhydre, édétate disodique, acide citrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour injection.

^{Pr} Chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose: chaque mL contient 1 mg de chlorhydrate de labétalol, 45 mg d'anhydre dextrose, 0,02 mg d'édétate disodique et de l'acide citrique monohydraté et de l'hydroxyde de sodium, si nécessaire, pour ajuster le pH et eau pour préparations injectables.

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 %, 1 mg/mL, est disponible en sacs de 200 ml, boîtes de 10.

^{Pr} Chlorhydrate de labétalol en chlorure de sodium 0.72 % : chaque mL contient 1 mg de Chlorhydrate de labétalol, 7,2 mg de chlorure de sodium, 9 mg de dextrose anhydre, 0,02 mg d'édétate disodique, de l'acide citrique monohydraté et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour préparations injectables.

Chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium 0.72% est disponible à 1 mg/mL dans des sacs de 100, 200 ou 300 mL. Boîte de 10 sacs.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

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 dans du dextrose à 5 % ou le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %. 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 [4.1 considérations posologiques](#)).

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. Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % ne doivent pas être administrés aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque résistante aux digitaliques. 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. Quelques patients ont développé une insuffisance cardiaque pendant le traitement par le chlorhydrate de labétalol. En conséquence, l'administration du chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % 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 dans du dextrose à 5 % ou le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % 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

La combinaison d'inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques de type vérapamil et 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 dans du dextrose à 5 % ou le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % 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 des réactions hypertensives paradoxales ont été rapportées chez quelques patients atteints de cette tumeur. Il faut donc administrer le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % ou le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % 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. Des lésions se sont produites après des traitements à court et à long terme et peuvent être lentement progressives malgré une symptomatologie minime. 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 de chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % devrait être interrompu en permanence.

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 [4 posologie et administration](#)).

Immunité

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 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 alternatives à l'utilisation de fortes doses d'épinéphrine comprennent des soins de soutien vigoureux tels que l'administration de liquides et l'utilisation de bêta-agonistes, y compris le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour maîtriser le bronchospasme, et la norépinéphrine pour soulager l'hypotension.

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 dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % (voir [mises en gardes et précautions, hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Troubles bronchospasmiques

Chlorhydrate de labétalol injection 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, le risque d'induire un bronchospasme doit être pris en compte ; il est donc obligatoire de surveiller attentivement les patients et d'utiliser des bronchodilatateurs de manière concomitante. Chez les patients déjà sous traitement, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de bronchodilatateurs. Malgré ces précautions, l'état respiratoire du patient peut se détériorer et, le cas échéant, le traitement avec le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % devra être interrompu. Si un bronchospasme se produit après l'administration du chlorhydrate de labétalol, il est possible de 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 avec le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %, des signes d'hypoperfusion cérébrale peuvent se manifester si la tension artérielle est réduite trop rapidement. Les symptômes incluent : confusion, somnolence, vertiges, 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 par voie IV du chlorhydrate de labétalol, un certain nombre d'autres effets indésirables, dont l'infarctus cérébral et l'infarctus du nerf optique, ont été rapportés avec d'autres agents lorsqu'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 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. Bien 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 dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % peut entraîner des complications sévères (voir 7 Mises en gardes et précautions). Certains patients recevant des produits bêta-bloquants ont subi des crises prolongées d'hypotension en cours d'anesthésie. Des difficultés à redémarrer et à maintenir le rythme cardiaque ont également été signalées. 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 dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %, en suivant les recommandations du paragraphe « Arrêt brusque du traitement » (voir [7 mises en gardes 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 : des cas d'érythème et de xérosis conjonctival ont été observés suite à l'administration de bêta-bloquants. Un syndrome sévère (syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, une otite et une sèrite 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Bien que les essais de reproduction chez les animaux de laboratoire n'aient révélé aucun effet tératogène, l'innocuité du chlorhydrate de labétalol en période de grossesse 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 administrer le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % aux femmes enceintes que si les avantages attendus du traitement justifient le risque couru par le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Du labétalol a été découvert dans le lait de femmes allaitantes. Si l'usage de chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % ou de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % est essentiel, les mères doivent s'abstenir d'allaiter.

7.1.3 Pédiatrie (<18 ans)

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

7.1.4 Patients gériatriques

La réponse hypotensive est plus grande chez les patients âgés après une administration orale ou intraveineuse. De plus, dans ce groupe d'âge, la réponse hypotensive augmente suite à l'administration du médicament. Par conséquent, des doses plus faibles de chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % sont susceptibles d'être nécessaires chez les patients âgés (voir [4 posologie et administration](#)).

8 Effets indésirables

8.1 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés dans les essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence rapportée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

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 signalés sont résumés ci-dessous.

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

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 (notamment picotement au niveau du cuir chevelu) (3,8 %), prurit (0,6 %) et œdème de Quincke.

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

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

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

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

De plus, lors des essais plus élaborés, des bronchospasmes et une bradycardie sévère avec une incidence de moins de 1 % ont été rapportés. Il existe des rapports d'augmentation des épreuves de fonction hépatique, de jaunisse (hépatique et cholestatique) et de nécrose hépatique (voir [mises en gardes et précautions, hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Des élévations de l'azote uréique sanguin (BUN) et de la créatinine sérique à la suite d'injections en bolus ont été signalées chez 6,8 % des patients.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

D'autres rapports publiés ou non publiés font état, chez les patients prenant du chlorhydrate de labétalol (par voie orale ou par injection), 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. De rares cas de patients ayant développé des syndromes de type lupus sous chlorhydrate de labétalol ont été rapportés qui ont disparu à l'arrêt du traitement. Des anticorps antinucléaires et antimitochondriaux positifs ont été signalés chez des patients recevant le médicament, mais la pertinence de ces résultats n'est pas claire.

Étant donné que ces effets indésirables proviennent de déclarations volontaires 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.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il faut être prudent lorsque l'on administre en concomitance le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %, 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 (voir [7 mises en gardes et précautions](#)).

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 [4 posologie et administration](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Halothane: 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.

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

Antidépresseurs tricycliques: 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.

Fingolimod: 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.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 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.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de labétalol est un agent bloquant les récepteurs adrénergiques qui possède une activité de blocage des récepteurs alpha1 (post-synaptiques) et bêta. Son action est 4 fois plus prononcée sur les bêta-récepteurs que sur les alpha-récepteurs. Il antagonise les récepteurs bêta1 et bêta2 de manière égale.

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, 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 artéριοles, et les baroréflexes demeurent suffisamment importants pour réduire la fréquence de l'hypotension orthostatique.

10.2 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 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 par voie 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.

10.3 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 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 par voie IV.

11 Entreposage, stabilité et élimination

Conserver entre 15 et 30 °C dans l'emballage de commercialisation d'origine pour protéger de la lumière. Ne pas congeler.

Chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72%: ne pas retirer du suremballage avant d'être prêt à l'emploi.

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72% sont des solutions stériles transparentes, incolores à jaune clair, sans agent de conservation, disponibles dans un sac unidose à port unique avec un suremballage en aluminium. La fermeture du contenant n'est pas faite de latex de caoutchouc naturel. Il est disponible dans les présentations suivantes :

Nom du produit	Dosage
Injection de Chlorhydrate de Labetalol dans une Solution de Dextrose à 5%	200 mg/200 mL (1 mg/mL) sans agent de conservation
Injection de Chlorhydrate de Labetalol en Chlorure de Sodium à 0,72%	100 mg/100 mL (1 mg/mL) sans agent de conservation
Injection de Chlorhydrate de Labetalol en Chlorure de Sodium à 0,72%	200 mg/200 mL (1 mg/mL) sans agent de conservation
Injection de Chlorhydrate de Labetalol en Chlorure de Sodium à 0,72%	300 mg/300 mL (1 mg/mL) sans agent de conservation

Partie 2: Renseignements scientifiques

13 Renseignements Pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

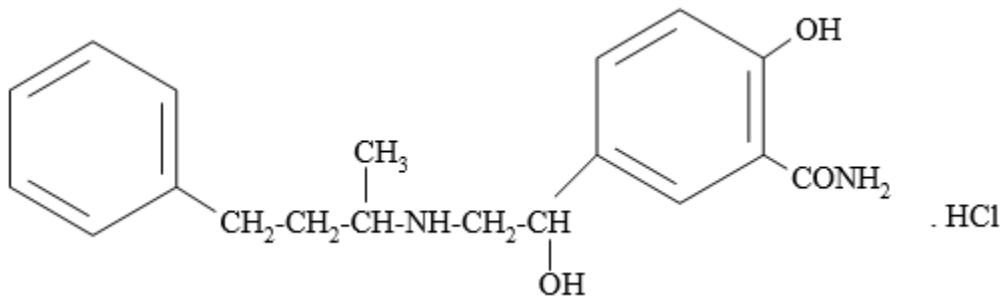
Dénomination commune du ou des produits médicamenteux : chlorhydrate de labétalol

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

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

Masse moléculaire : 364,9 g/mol

Formule développée :



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.

Le chlorhydrate de labétalol est soluble dans l'eau et l'alcool ; il est insoluble dans l'éther et le chlorure de méthylène.

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

14 Essais cliniques

14.1 Essais cliniques par indication

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 s'élevant jusqu'à 3,25 mg/kg. L'effet maximal de chaque dose s'est produit au cours des 5 premières minutes. Chez la plupart des patients, l'interruption du traitement par voie 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.

Le chlorhydrate de labétalol administré en perfusion intraveineuse continue avec une dose moyenne de 136 mg (27 à 300 mg) sur une période de 2 à 3 heures (moyenne de 2 heures et 39 minutes) a abaissé la pression artérielle de 60/35 mmHg en moyenne.

Êtres humains :

Le chlorhydrate de labétalol administré par voie intraveineuse à des doses de 10, 40 et 160 mg a entraîné une inhibition proportionnelle à la dose de l'augmentation de la pression artérielle moyenne induite par la phényléphrine et de la tachycardie induite 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 indique l'action postsynaptique de blocage des récepteurs β 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 VEMS¹.

Autres effets

Le chlorhydrate de labétalol administré à 17 hommes hypertendus en doses orales quotidiennes de 600 à 1200 mg a entraîné une légère augmentation de la glycémie à jeun, mais aucune modification de l'activité insulinique ou de la réponse à un test de tolérance au glucose par voie orale.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Animal	Sexe	Voie d'administration	DL50 (en mg/kg)
Souris	M	PO	655
Souris	F	PO	577
Souris	M	IV	53
Souris	F	IV	49
Rat	M	PO	2 379
Rat	F	PO	2 055
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 1 000 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 démontré 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.

Génotoxicité

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.

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.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Le chlorhydrate de labétalol a été administré par gavage à des rats AHA à des doses de 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour (32 rats/dose) pendant 10 semaines avant l'accouplement et pendant toute la période d'accouplement. Une réduction de la fertilité liée à la dose a été observée chez les animaux traités (génération F0). Aucune altération de la reproduction n'a été constatée dans les générations suivantes F1 et F2.

Des rats Wistar primipares ont reçu du chlorhydrate de labétalol par gavage pendant toute la durée de la gestation (19 jours) à des doses de 0, 125, 150, 175, 200, 250 et 300 mg/kg/jour (8 rats/dose). Aucune malformation congénitale n'a été observée. Un retard de croissance fœtale a été observé dans les groupes recevant les doses de 250 et 300 mg/kg.

Des lapins blancs femelles accouplés de Nouvelle-Zélande ont reçu du chlorhydrate de labétalol par gavage du 7^e au 19^e jour de gestation, à des doses de 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour (14 lapins/dose). Aucun effet apparent lié au médicament n'a été observé sur le déroulement de la grossesse ou le développement du fœtus.

17 Monographies de produits à l'appui

1. LABETALOL HYDROCHLORIDE INJECTION USP, Solution, 5mg / mL, control no. 262094, monographie de produit, Sandoz Canada Inc. 2022-09-20.

Renseignements pour les patients sur les médicaments

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

Pr Chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 %

Pr Chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %

Ces renseignements pour les patients sur les médicaments sont rédigés pour la personne qui prendra le **chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 %** et le **chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces informations. Conservez-les car vous aurez peut-être besoin de les relire.

Cette information sur les médicaments à l'intention des patients est un résumé. Elle ne vous dira pas tout sur ce médicament. Si vous avez d'autres questions sur ce médicament ou si vous voulez plus d'information sur le **chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 %** et le **chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %**, parlez-en à un professionnel de la santé.

Avertissements sérieux et précautions

Troubles hépatiques : Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % peuvent provoquer des troubles hépatiques graves. Cet effet secondaire rare et grave peut se développer progressivement et avec très peu de symptômes. Il est généralement réversible, mais de rares cas de nécrose hépatique (mort des cellules du foie), et même de décès, ont été observés.

À quoi sert le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % :

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % sont utilisés chez les adultes pour le traitement d'urgence d'une tension artérielle très élevée. Ils sont administrés lorsque la pression artérielle doit être abaissée rapidement.

Comment fonctionne le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % :

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % appartiennent à un groupe de médicaments appelés « bêta-bloquants ». Ils abaissent la tension artérielle en :

- faisant battre le cœur plus lentement et avec moins de force, et
- abaissant votre tension artérielle par le relâchement des vaisseaux sanguins afin que le sang circule plus facilement.

Les ingrédients de chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % sont les suivants :

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de labétalol

Ingrédients non médicinaux :

Chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 %: dextrose anhydre, édétate disodique, acide citrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour injection.

Chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %: chlorure de sodium, édétate disodique, acide citrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et de l'eau pour injection.

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % se présentent sous les formes suivantes :

Solution : 1 mg/mL

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % ne seront pas utilisés si vous :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de labétalol ou à l'un des autres ingrédients du chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % ou du chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % ;
- vous présentez une insuffisance cardiaque ou si vos symptômes s'aggravent, par exemple si vous êtes davantage fatigué(e), si vous êtes essoufflé(e) 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 avez un problème de conduction électrique du cœur appelé bloc auriculo-ventriculaire (également appelé bloc AV) ;
- vous êtes asthmatique ou des antécédents d'autres problèmes pulmonaires qui provoquent un blocage du flux d'air et des problèmes respiratoires (comme la bronchite ou l'emphysème) ;
- Vous avez de graves problèmes de circulation sanguine dans les pieds et les jambes (maladie artérielle périphérique graves) ;

Vous ou votre soignant devriez consulter votre professionnel de la santé avant de prendre Chlorhydrate de labétalol injection, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Discutez de votre état de santé ou de vos problèmes, y compris si:

- vous souffrez d'insuffisance cardiaque. Votre professionnel de la santé s'assurera que votre état est sous contrôle avant de vous administrer le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %.
- vous êtes déjà évanoui(e) ;
- vous êtes diabétique ou vous risquez de l'être. Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % peuvent vous rendre plus vulnérable à l'hypoglycémie, surtout si vous prenez également de l'insuline ou des médicaments oraux contre le diabète ;
- vous avez une maladie appelée phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale) ;
- vous avez des problèmes de thyroïde ;
- vous avez des problèmes hépatiques ;

- vous avez des antécédents de réactions allergiques graves ;
- vous êtes enceinte, vous pensez l'être ou vous envisagez de l'être. Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % ne sont généralement pas recommandés pendant la grossesse. Votre professionnel de la santé évaluera les avantages de votre traitement par le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % par rapport aux risques pour votre enfant à naître. ;
- vous allaitez ou envisagez d'allaiter. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez du chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et du chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % ;
- vous allez subir une opération ou une chirurgie. Informez le personnel médical de l'opération ou de la chirurgie, en particulier l'anesthésiste, que vous prenez du chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et du chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %. ;
- Vous prenez d'autres médicaments ;
- vous avez 65 ans ou plus.

Autres avertissements à prendre en compte :

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % peuvent entraîner des effets secondaires graves, notamment :

- **Insuffisance cardiaque :** Les patients qui prennent du chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et du chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % peuvent souffrir d'insuffisance cardiaque. Votre professionnel de la santé vérifiera si vous présentez des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque pendant votre traitement par le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %.
- **Bradycardie :** (rythme cardiaque anormalement lent) : Votre rythme cardiaque peut diminuer pendant que vous prenez le chlorhydrate de Labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de Labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %. Si votre rythme cardiaque devient trop faible, votre dose peut être réduite ou votre professionnel de la santé peut vous dire comment arrêter en toute sécurité votre traitement par le Chlorhydrate de labétalol injectable en solution de dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %.
- **Réactions allergiques :** Pendant que vous prenez le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % :
 - une réaction allergique grave peut être plus difficile à traiter.
 - vous êtes plus susceptible de présenter une réaction allergique grave si vous avez des antécédents en la matière.
- **Hypotension (baisse de la tension artérielle) :** Vous devriez rester allongé sur le dos après avoir reçu Chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % ou Chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %. Se lever ou s'asseoir trop tôt peut provoquer une baisse de la tension artérielle et vous pouvez avoir une sensation d'évanouissement, de vertige ou d'étourdissement. Votre médecin vous dira quand vous pouvez vous lever ou vous asseoir.

Voir le tableau **Effets secondaires graves** et mesures à prendre pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Examens et tests : Votre professionnel de la santé surveillera et évaluera régulièrement votre état de santé avant, pendant et après l'administration de chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %. Il est possible qu'il effectue des tests pour surveiller votre état de santé :

- La santé du cœur, du foie, des yeux et de la thyroïde.
- Votre taux de sucre dans le sang.

Informez 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 le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % :

- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, les douleurs thoraciques et les troubles du rythme cardiaque (tels que le vérapamil, le diltiazem, les diurétiques (également connus sous le nom de « pilules d'eau ») et la nitroglycérine) ;
- médicaments anesthésiques utilisés en chirurgie, tels que l'halothane;
- médicaments utilisés pour réduire la quantité d'acide dans l'estomac, tels que la cimétidine ;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, tels que les antidépresseurs tricycliques ;
- médicaments utilisés pour traiter la sclérose en plaques, tels que le fingolimod.

Comment le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % sont-ils administrés :

- Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable dans du chlorure de sodium à 0,72 % vous seront administrés par un professionnel de la santé à l'hôpital.
- Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable dans du chlorure de sodium à 0,72 % vous seront administrés au moyen d'une aiguille placée dans une veine. C'est ce qu'on appelle une injection intraveineuse (IV)
- Vous serez allongé sur le dos lorsque vous recevrez le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %. Vous devez rester allongé sur le dos jusqu'à ce que votre professionnel de santé vous dise que vous pouvez vous lever ou vous asseoir.

Dose habituelle :

Votre professionnel de santé décidera de la dose qui vous convient. Votre dose dépendra de :

- votre âge ;
- votre poids ;
- votre état de santé ;

- la gravité de votre hypertension ;
- le traitement précédent que vous avez reçu et ;
- votre réponse pendant le traitement.

Surdosage :

Les symptômes d'un surdosage de chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % peuvent être les suivants :

- une tension artérielle très basse (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)
- un rythme cardiaque anormalement lent ou irrégulier
- une insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme)
- difficulté à respirer, oppression thoracique
- l'hypoglycémie

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris une trop grande quantité de chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et de chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même si vous ne présentez aucun signe ou symptôme.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de la solution injectable de chlorhydrate de labétalol dans du dextrose à 5 % et de la solution injectable de chlorhydrate de labétalol en chlorure de sodium à 0,72 % :

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant le Chlorhydrate de Labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le Chlorhydrate de Labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 %. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires du chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et du chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % peuvent être les suivants

- étourdissements
- céphalées
- nausées/vomissements
- fatigue
- Sentiment général d'inconfort
- Maux et douleurs
- Crampes musculaires
- Secousses (tremblements)
- Vision trouble
- Saignements de nez

- Indigestion
- Changement du sens du goût
- Constipation
- Bouche sèche
- Mal de gorge
- Nez bouché
- Sensation de « picotements » sur la peau
- Démangeaisons
- Incapacité à maintenir une érection
- Perte de la libido

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Fréquence Commun			
Douleur thoracique			√
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficultés à dormir, sommeil excessif, changements d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des réunions et des activités avec les amis, baisse de la libido, ou pensées de mort ou de suicide.		√	
Hypotension (baisse de la tension artérielle) : vertiges, évanouissements, étourdissements, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).		√	
Palpitations (battements rapides, palpitations ou battements de cœur) : sauts de battements, battements trop rapides, palpitations, battements rapides.		√	
Œdème pédieux (gonflement des pieds et des chevilles) : pieds et chevilles gonflés ou boursoufflés,		√	

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
sensation de lourdeur, douleur ou raideur			
Phénomène de Raynaud (épisodes de réduction du flux sanguin) : sensation de froid dans les doigts et les orteils (et parfois dans le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de picotement ou de piqûre, changement de couleur de la peau qui devient blanche puis bleue.		√	
Fréquence peu courant			
Réactions allergiques : difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
Bradycardie (rythme cardiaque anormalement lent) : des vertiges ou des évanouissements		√	
Bronchospasme (rétrécissement soudain des voies respiratoires) : difficulté à respirer avec une respiration sifflante ou une toux.		√	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, diminution de la capacité à faire de l'exercice.		√	
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicable.			√

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue			
Angioedème (gonflement des tissus sous la peau): difficulté à respirer, gonflement du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux, de la langue, de la gorge, gonflement du tube digestif provoquant diarrhée, nausées ou vomissements.			√
Hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang) : soif, mictions fréquentes, faim, nausées et vertiges, rythme cardiaque rapide, picotements, tremblements, nervosité, transpiration, manque d'énergie.			√
Syndrome de type lupus : douleurs articulaires, douleurs musculaires, douleurs thoraciques lorsque vous toussiez ou respirez, difficultés respiratoires (essoufflement ou respiration difficile).		√	
La maladie de La Peyronie (une affection caractérisée par la formation de tissu cicatriciel sous la peau du pénis) : douleur pénienne, raccourcissement du pénis, problèmes d'érection ou courbure importante du pénis.		√	
Réactions cutanées : éruption cutanée, démangeaisons, bouffées de chaleur, plaques rouges recouvertes d'écailles épaisses et argentées, peau sèche et craquelée pouvant saigner, sensation de brûlure ou de douleur.		√	
Myopathie toxique (lésions musculaires causées par des médicaments) : faiblesse musculaire (en particulier au niveau des bras, des épaules et des cuisses), crampes, raideurs et spasmes		√	

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
musculaires, fatigue à l'effort, manque d'énergie.			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire pénible qui n'est pas mentionné ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être 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 ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % seront conservés par votre professionnel de la santé, votre hôpital ou votre clinique.

Si vous souhaitez plus d'informations sur le chlorhydrate de labétalol injectable dans du dextrose à 5 % et sur le chlorhydrate de labétalol injectable en chlorure de sodium à 0,72 % :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ; ou téléphonez au 1-800-656-0793.

Le présent dépliant a été rédigé par Hikma Canada Limited

Dernière révision : 24 avril 2025