

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LABLOL® 100 mg/20 ml i.v. enjeksiyonluk çözelti  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMSSS

#### Etkin madde:

Her bir ampul (20 ml);  
Labetalol HCl..... 100 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı).....(k.m.)  
Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti  
Renksiz, berrak çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LABLOL® aşağıdakilerin tedavisinde endikedir:

1. Kan basıncının hızlıca kontrol altına alınmasının gerekli olduğu gebelikteki şiddetli hipertansiyon da dahil olmak üzere şiddetli hipertansiyon
2. Hipotansif tekniğin endike olduğu anestezide (örneğin feokromositoma ameliyatında)
3. Akut miyokard enfarktüs sonrası hipertansif ataklar.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

LABLOL® hastanede yatmakta olan hastalarda intravenöz kullanım amaçlıdır. Şiddetli hipertansiyonda intravenöz labetalol dozundan sonra ulaşılan plazma konsantrasyonları, ilacın oral uygulamasının ardından ulaşılan konsantrasyonlardan önemli oranda daha yüksektir ve şiddetli hastalığı kontrol altına almak için gerekli daha büyük oranda alfa-adrenoreseptör blokajı sağlar. Bu nedenle, hastalar ilacı mutlaka supin pozisyonda ya da sol yana yatmış durumdayken almalıdır. İntravenöz labetalol uygulaması yapıldıktan sonraki üç saat içerisinde aşırı postüral hipotansiyon oluşabileceğinden, hastayı dik konuma getirmekten kaçınılmalıdır.

Bolus enjeksiyon

Hipertansif ensefalopatide olduğu gibi kan basıncını hızlı bir şekilde azaltmak gerekli ise, en az bir dakikalık bir sürede intravenöz enjeksiyon yoluyla 50 mg labetalol hidroklorür dozu verilmelidir. Gerektiği takdirde, başarılı bir yanıt alınana kadar 50 mg'lık dozlar beş dakikalık aralıklarla tekrarlanabilir. Toplam doz 200 mg'ı aşmamalıdır. Bolus enjeksiyon sonrasında,

maksimum etki genellikle beş dakika içerisinde görülür ve etki süresinin uzunluğu genellikle altı saat civarındadır, ancak on sekiz saati de bulabilir.

#### İntravenöz infüzyon

Labetalol uygulamanın alternatif bir yöntemi de, iki ampulün (200 mg) içeriğini, sodyum klorür ve dekstroz enjeksiyon BP ya da %5 dekstroz intravenöz infüzyon BP ile 200 ml'ye seyrelterek yapılan bir çözeltiyi, intravenöz infüzyon yoluyla vermektir. Ortaya çıkan infüzyon çözeltisi 1mg/ml labetalol hidroklorür içerir. Bu çözeltinin dozajı kolaylaştırmak için 50 ml'lik kademeli büret takılı bir pediatrik set kullanılarak uygulanması gerekir.

#### Gebelik hipertansiyonunda

İnfüzyon saatte 20 mg hızında başlanarak, kan basıncında başarılı bir azalma elde edilinceye veya saatte 160 mg'lık bir doza ulaşıncaya kadar her otuz dakikada bir iki katına çıkarılabilir. Nadiren daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

#### Akut miyokard infarktüs sonrası hipertansif ataklarda:

İnfüzyon saatte 15 mg olarak başlatılmalı ve kan basıncı kontrolüne bağlı olarak kademeli bir şekilde saatte maksimum 120 mg'a çıkarılmalıdır.

#### Diğer nedenlere bağlı hipertansiyonda:

Labetalol hidroklorürün infüzyon hızı başarılı bir yanıt elde edilinceye kadar dakikada 2 mg (2 ml infüzyon çözeltisi) civarında olmalıdır; daha sonra infüzyon durdurulmalıdır. Etkili doz genellikle hipertansiyonun şiddetine bağlı olarak 50-200 mg aralığındadır. Birçok hastada 200 mg'ın üzerinde uygulamak gereksizdir, ancak özellikle feokromositoma bulunan olgularda daha büyük dozlar gerekli olabilir. İnfüzyon hızı doktorun isteğine bağlı olarak yanıtı göre ayarlanabilir. İnfüzyon işlemi sırasında kan basıncı ve kalp atım hızı takip edilmelidir.

Enjeksiyondan sonra ve infüzyon sırasında kalp atım hızının izlenmesi istenir. Birçok hastada kalp atım hızında küçük bir düşüş görülür; ciddi bradikardi nadir görülür, ancak bu durum intravenöz yoldan 1-2 mg atropin enjekte ederek kontrol edilebilir. Özellikle bilinen herhangi bir rahatsızlığı olan hastalarda solunum fonksiyonu izlenmelidir.

LABLOL®, halen beta-blokörler dahil başka hipotansif ilaç kullanmakta olan ve hipertansiyonu kontrol altına alınamamış olan hastalara yan etki gözlenmeden uygulanmıştır.

#### Hipotansif anestezide:

İndüksiyon standart ilaçlarla (örn., tiyopental sodyum) yapılmalı, anestezi nitroz oksit ve halotanlı veya halotansız oksijen ile sağlanmalıdır. Önerilen LABLOL® başlangıç dozu yaşa ve hastanın durumuna bağlı olarak intravenöz yoldan 10-20 mg'dır. Halotanın kontrendike olduğu hastalara genellikle daha yüksek bir labetalol hidroklorür (25-30 mg) başlangıç dozu gereklidir. Beş dakika sonra başarılı bir hipotansiyon sağlanamazsa, arzu edilen kan basıncı düzeyine ulaşılan kadar 5-10 mg'lık artışlar uygulanmalıdır.

Halotan ve labetalol sinerjik olarak etki gösterir, bu yüzden kan basıncında büyük düşüşlere neden olabileceğinden halotan konsantrasyonu %1-1,5'i geçmemelidir.

LABLOL® uygulaması sonrasında kan basıncı halotan konsantrasyonunu değiştirerek ve/veya masanın eğimini ayarlayarak hızlı ve kolay bir şekilde ayarlanabilir. 20-25 mg labetalol hidroklorürün ardından ortalama hipotansiyon süresi elli dakikadır.

LABLOL® ile oluşturulan hipotansiyon 0,6 mg atropin ve halotanın kesilmesiyle kolayca tersine çevrilebilir.

Asiste ya da kontrollü ventilasyon gerektiğinde tübokürarin ve panküronyum kullanılabilir. Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyonu (APBV) (Intermittan Positive Pressure Ventilation – IPPV) labetalol ve/veya halotandan kaynaklanan hipotansiyonu daha da artırabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, bileşimin farmakokinetik profiline göre daha düşük doz kullanılması gerekebilir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Bileşimin farmakokinetik profiline göre daha düşük doz kullanılması gerekebilir.

Karaciğer fonksiyonu bozukluğu bulunan hastalarda, bu hastalar labetalolü normal hastalara göre daha yavaş metabolize ettikleri için labetalol kullanılırken özellikle dikkat edilmelidir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklardaki güvenilirliği ve etkililiği hakkında yeterli çalışma yapılmamıştır. Kullanımı önerilmez.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılara düşük bir dozaj ile başlayarak dikkatli bir tedavi uygulanmalıdır, ancak tolerabilite yaşlılarda genellikle iyidir.

#### **Solunum disfonksiyonu bulunan hastalar:**

Özellikle bilinen fonksiyon bozuklukları olan hastalarda, solunum fonksiyonu gözlemlenmelidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde veya Bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık.
- Kor pulmonale
- Kardiyojenik şok
- Kontrolsüz, yeni başlayan veya dijitalle dirençli kalp yetmezliği
- Hipotansiyon
- İkinci derece ve üçüncü derece kalp blokajı
- Bradikardi (< 45-50 atım/dakika),
- MAO inhibitörleri veya verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum kanal blokörleri ile eşzamanlı kullanım
- Astım veya hırıltılı solunum öyküsü
- Periferik vazokonstriksiyon düşük kalp debisine işaret ediyorsa LABLOL®, akut miyokard infarktüsü sonrasındaki hipertansif krizlerde tansiyonun kontrollü olarak düşürülmesinde kullanılmamalıdır.
- Akut miyokard infarktüsü
- Sinoatriyal blok içeren hasta sinüs sendromu
- Prinzmetal anjina

- Metabolik asidoz
- Ciddi periferik dolaşım bozuklukları
- Tedavi edilmemiş feokromositoma

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Beta-adrenoseptör blokörlerin kullanımına baēlı deri döküntüsü ve/veya göz kuruluēu bildirilmiştir. Bildirilen insidans düşüktür ve çoēu olguda tedavi kesildiēinde semptomlar ortadan yok olmuştur. Böyle herhangi bir reaksiyon başka türlü açıklanmadıēı sürece ilacın kademeli olarak kesilmesi düşünölmelidir.

Tamsulosin ile tedavi edilen veya geēmiřte tamsulosin ile tedavi edilmiş bazı hastalarda katarakt ameliyatları sırasında intraoperatif gevşek iris sendromu (IFIS, Horner sendromunun bir varyasyonu) görölmüştür. Diēer alfa-1-blokerler kullanılırken de IFIS bildirilmiş olup, sınıfsal etki olasılıēı göz ardı edilemez. IFIS, katarakt ameliyatları sırasında daha yüksek komplikasyon olasılıēına yol açabileceēinden, göz hekiminin alfa-1-blokerlerin halihazırda veya geēmiřte kullanılıp kullanılmadıēı konusunda bilgilendirilmesi gerekir.

Labetalol tedavisi ile seyrek olarak ciddi hepatoselöler hasar bildirilmiştir. Hepatik hasar genellikle tersine çevrilebilir ve gerek kısa, gerekse uzun süreli tedaviden sonra görölmüştür. Karaciēer fonksiyon bozukluēunun ilk belirtileri ortaya çıktıēında gerekli laboratuvar parametreleri kontrol edilmelidir. Karaciēer hasarına dair laboratuvar bulgusu olması durumunda veya hastanın sarılık olması durumunda labetalol tedavisi durdurulmalı ve yeniden başlanmamalıdır.

Negatif inotropik etkiler nedeniyle kardiyak rezervleri yeterli olmayan hastalarda özel dikkat gösterilmesi ve labetalol tedavisine başlamadan önce kalp yetmezliēinin kontrol altına alınması gerekmektedir.

Özellikle iskemik kalp hastalıēı bulunan hastalar labetalol tedavisini aniden kesmemeli/bırakmamalıdır. Dozaj kademeli olarak, yani 1-2 hafta içinde, gerektiēinde aynı anda anjina pektorisin alevlenmesini önleyecek şekilde replasman tedavisine başlayarak azaltılmalıdır. Buna ek olarak, hipertansiyon ve aritmi gelişebilir.

Anestezi gerektiren hastalarda labetalol tedavisini kesmeye gerek yoktur, ancak anestezi uzmanı bilgilendirilmeli ve hastaya indüksiyon öncesinde intravenöz atropin verilmelidir. Anestezi sırasında labetalol ani kanamaya verilen telafi edici fizyolojik yanıtları (taşikardi ve vazokonstriksiyon) gölgeleyebilir. Bu nedenle kan kaybına ve kan hacminin korunmasına özel dikkat gösterilmek zorundadır. Ameliyat öncesinde beta-blokajın kesilmesi durumunda tedaviye en az 24 saat ara verilmesi gerekir. Miyokard enfarktüsüne neden olan anestetik ajanlardan (örn., siklopropan, trikloroetilen) kaçınmak gerekir. Labetalol, halotanın hipotansif etkilerini artırabilir.

Periferik dolaşım bozuklukları (Raynaud hastalıēı veya sendromu, intermittan klodikasyon) bulunan hastalarda kötüleşme görölebileceēinden bu hastalıklarda, beta-blokerler büyük bir dikkatle kullanılmalıdır.

Beta-blokerler bradikardi yaratabilir. Nabzın dinlenme halinde dakikada 50-55 atımın altına düşmesi ve hastanın bradikardi ile ilişkili semptomlar yaşaması durumunda dozajın azaltılması gerekir.

Belirgin kardiyak-seeciciliği olan beta-blokörler bile alternatif bir tedavisi olduğu sürece, astım hastaları veya başka obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu tür olgularda bronkospazm oluşturma riski göz önünde bulundurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Bronkospazmın labetalol kullanımından sonra olması durumunda bir beta<sub>2</sub>-agonist ile inhalasyon yoluyla, örn. salbutamol (dozun astımda normalde kullanılan dozdan yüksek olması gerekebilir) ile ve gerekirse 1 mg intravenöz atropin ile tedavi edilebilir.

İletim süresi üzerinde negatif etkileri nedeni ile beta-blokörler birinci derece kalp bloğu bulunan hastalara çok dikkatli bir şekilde verilmelidir. Böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda, bileşimin farmakokinetik profiline göre daha düşük doz kullanılması gerekebilir. Yaşlılara düşük bir dozaj ile başlayarak dikkatli bir tedavi uygulanmalıdır, ancak tolerabilite yaşlılarda genellikle iyidir.

Psoriyazis yks olan hastalar beta-blokörleri ancak çok dikkatli bir değerlendirme sonrasında almalıdır.

Anafilaktik reaksiyon riski: Beta-blokör alırken, çok çeşitli alerjenlere karşı şiddetli anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar kazara, tanı amaçlı ya da tedavi amaçlı yeniden yüklemelere daha fazla reaksiyon gösterebilir. Bu tür hastalar alerjik reaksiyonu tedavi etmek için verilen normal epinefrin dozlarına yanıt vermeyebilir.

Feokromositoma durumunda ancak alfa reseptörleri bloke edildikten sonra kullanılmalıdır.

Labetalol alan hastalar adrenalın tedavisine ihtiyaç duyarsa, labetalol ve adrenalinin eşzamanlı olarak verilmesi bradikardi ve hipertansiyona yol açabileceğinden adrenalın düşük dozda verilmelidir (Bkz: Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Kullanma talimatında "Solunumunuzu ktleştirebileceğinden, hırıltılı solunum veya astım öykünüz olması halinde LABLOL kullanmayın." ifadesi yer alacaktır.

Bu tıbbi ürün her 20 ml dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez."

#### **4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Labetalolün aşağıdaki etkin maddelerle eşzamanlı kullanımı önerilmez:

- Verapamil ve daha az boyutta diltiazem gibi kalsiyum antagonistlerinin kontraktilite ve atriyo-ventriküler iletim üzerinde olumsuz bir etkisi vardır.
- Beta-blokörler ile bağlantılı olarak kullanılan diğitalis glikozitleri atriyoventriküler iletim süresini uzatabilir.
- Klonidin: Beta-blokörler rebound hipertansiyon riskini artırır. Klonidin, propranolol gibi seçici-olmayan beta-blokörler ile birlikte kullanıldığında klonidin tedavisine beta blokör tedavisi kesildikten sonra bir süre daha devam edilmelidir.
- Monoaminoksidaz inhibitörleri (MOA-B inhibitörleri hariç).

Labetalolün aşağıdaki etkin maddeler ile kullanımında dikkatli olunmalıdır:

- Sınıf I antiaritmik ilaçlar (rn., disopiramid, kinidin) ve amiodaron atriyal iletim süresi üzerinde potansiyasyon gösterebilir ve negatif inotropik etki yaratabilir.

- İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçlar özellikle seçici-olmayan beta-blokörlerin kan şekerini düşürücü etkisini artırabilir. Beta-blokaj, hipoglisemi belirtilerinin (taşikardi) ortaya çıkmasını önleyebilir.
- Anestezik ilaçlar refleks taşikardinin hafiflemesine neden olup, hipotansiyon riskini artırabilir. Beta-blokajın devam etmesi indüksiyon ve entübasyon sırasında aritmi riskini azaltır. Hasta beta-blokör alıyorsa anestezi uzmanına bilgi verilmesi gerekir. En iyisi siklopropan ve trikloretilen gibi miyokard depresyonuna neden olan anestezik ajanlardan kaçınmaktır.
- Simetidin, hidralazin ve alkol labetalolün biyoyararlanımını artırabilir.
- Çeşitli farklı ilaçlar ya da ilaç sınıfları labetalolün hipotansif etkilerini artırabilir: ADE inhibitörleri; anjiyotensin-II antagonistleri; aldeslöklin, alprostadil; anksiyolitikler; hipnotikler; moksisilit; diüretikler; alfa-blokörler.
- Çeşitli farklı ilaçlar ya da ilaç sınıfları labetalolün hipotansif etkilerini yok edebilir: NSAİİ'ler, kortikosteroidler; östrojenler; progesteronlar.

Labetalol ile aşağıdaki etkin maddeleri kullanırken uyarıları dikkate alınız:

- Kalsiyum antagonistleri: Nifedipin gibi dihidropiridin türevleri. Hipotansiyon riskini artırabilir. Gizli kalp yetersizliği bulunan hastalarda beta-blokör tedavisi kalp yetmezliğine yol açabilir.
- Prostaglandin sentetazı inhibe eden ilaçlar beta-blokörlerin hipotansif etkisini azaltabilir.
- Sempatomimetik ajanlar beta-adrenerjik blokörlerin etkisini yok edebilir.
- Trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar, fenotiazinler veya diğer antihipertansif ajanlar labetalolün kan basıncını düşürücü etkisini artırabilir. Eşzamanlı trisiklik antidepresan kullanımı tremor insidansını artırabilir.
- Labetalolün metaiyodobenzilguanidin (MIBG) radyoizotoplarının alımını azalttığı ve yanlış negatif test olasılığını artırabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle MIBG sintigrafisi bulgularını yorumlarken dikkat edilmesi gerekir. MIBG sintigrafisinden en az birkaç gün önce labetalolü kesip, yerine diğer beta veya alfa blokörlerden verilmesine dikkat edilmesi gerekir.
- Meflokin veya kinin gibi sıtma ilaçları bradikardi riskini artırabilir.
- Ergo türevleri periferik vazokonstriksiyon riskini artırabilir.
- Tropisetron ventriküler aritmi riskini artırabilir.
- Labetalol, katekolaminlerin laboratuvar testleri ile etkileşebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Bölüm 4.2' de "Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler" bölümüne bakınız.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

LABLOL®'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

## **Gebelik dönemi**

LABLOL® için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3.).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Hayvanlarda teratojenik etkiler gösterilmemesine rağmen, labetalol, olası yararı olası risklerinden ağır bastığı takdirde sadece gebeliğin ilk üç aylık döneminde kullanılmalıdır.

Labetalol plasenta bariyerini geçer; bu nedenle, fetus ve yeni doğanda alfa- ve beta-adrenoseptör blokajına bağlı bazı sonuçların ortaya çıkma olasılığı akılda tutulmalıdır. Perinatal ve neonatal solunum sıkıntısı (bradikardi, hipotansiyon, solunum depresyonu, hipoglisemi, hipotermi) seyrek olarak bildirilmiştir. Bazen bu semptomlar doğumdan bir iki gün sonra gelişmiştir. Destekleyici önlemlere (örn., intravenöz sıvı ve glikoz) verilen yanıt genellikle çabuk olur, ancak özellikle uzatılmış intravenöz labetalol kullanımı sonrasında şiddetli pre-eklampsi ile iyileşme daha yavaş olabilir. Bu durum prematüre bebeklerde karaciğer metabolizmasının azalması ile ilişkili olabilir.

Beta-blokörler plasental perfüzyonu azaltarak, intrauterin fetal ölüme, immatür ve prematür doğuma neden olabilir. Yeni doğanda doğum-sonrası dönemde kalp ve akciğer komplikasyonları riskinde artış görülür. Labetalol ile intrauterin ve yenidoğan ölümleri bildirilmiştir, ancak bu durumdan başka ilaçlar (örn., vazodilatörler, solunum depresanları) ve pre-eklampsi, intrauterin büyüme geriliği ve prematürite sorumlu tutulmuştur. Bu tür klinik deneyimler gereksiz yere uzun süre yüksek dozda labetalol kullanımına, doğumun geciktirilmesine ve eşzamanlı hidralazin verilmesine karşı uyarıda bulunmaktadır.

## **Laktasyon dönemi**

Labetalol anne sütüne geçer (maternal dozun yaklaşık %0.004'ü). LABLOL®'un terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde süt ile atılmaktadır. Emzirilen yeni doğanlarda sebebi bilinmeyen yan etkiler (ani bebek ölümü, ishal, hipoglisemi) çok seyrek olarak bildirilmiştir.

LABETALOL emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde uygulanması zorunlu ise bebek süttten kesilmelidir.

Meme başı ağrısı ve meme başında Raynaud fenomeni bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

## **Üreme yeteneği / Fertilite**

LABLOL®'un üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi ile ilgili bilgi yoktur.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bu ilacın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi ile ilgili yapılmış çalışma yoktur. Araç veya makine kullanırken ara sıra baş dönmesi veya yorgunluk olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle tedavi başlangıcında ve alkolle bağlantılı olarak normalden daha önce yorgunluk belirtileri görülebilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Labetalol enjeksiyon genellikle çok iyi tolere edilmiştir. LABLOL uygulandıktan sonra üç saat içinde hastalara, ayakta durmasına veya dik pozisyonda oturmasına izin verilirse, aşırı postüral hipotansiyon oluşabilir.

Bu sıklıklar aşağıda tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ) ve çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

“#” işareti olan yan etkilerin çoğu geçicidir ve tedavinin ilk birkaç haftasında görülür.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Hastalıkla bağlantılı olmayan pozitif ANA (anti-nükleer antikor) testi, özellikle renal potasyum atılımında bozukluk olan hastalarda hiperkalemi, trombositopeni

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Alerjik cilt lezyonları (ekzantem), aşırı duyarlılık (döküntü, pruritus)

Çok seyrek: İlaç ateşi, anjiyoödem

Bilinmiyor: Alerjik alveolit, alerjik hepatit

#### **Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipoglisemi, hipoglisemi semptomlarının maskelenmesi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Letarji #

Yaygın olmayan: Depresif ruh hali #

Çok seyrek: Uyku bozukluğu ve kabuslar

Bilinmiyor: Halüsinasyonlar, psikoz, konfüzyon

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi #, baş ağrısı #, yorgunluk#

Çok seyrek: Tremor (gebelik sırasında yapılan hipertansiyon tedavisinde), tat alma bozukluğu

#### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Göz kuruluğu

Bilinmiyor: Görme bozukluğu

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Konjestif kalp yetmezliği

Seyrek: Kardiyak aritmileri (örn: Bradikardi)

Çok seyrek: Kalp bloğu

Bilinmiyor: AV ileti bozuklukları, SA-Blok, kalp yetmezliğinin oluşması veya kötüleşmesi, stenokardi, kalp krizi, EKG'de değişiklik, hipotansiyon

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon #

Hastanın, enjeksiyondan sonra 3 saat içerisinde kalkması durumunda şiddetli ortostatik hipotansiyon beklenmelidir.

Çok seyrek: Raynaud's fenomeni, ayak bileği ödemi

Bilinmiyor: Soğuk veya siyanotik ekstremiteler, periferik dolaşım bozukluklarının kötüleşmesi, var olan intermittent klaudikasyonda artış, ekstremitelerin parestezi

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Nazal konjezyon #

Yaygın olmayan: Bronkospazm (astımı veya astım hikayesi olan hastalarda)

Bilinmiyor: Nefes almada güçlük, göğüs ağrısı, astım krizi, interstisyel akciğer hastalığı

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, epigastrik ağrı, obstipasyon, diyare, ağız kuruluğu

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Yüksek karaciğer fonksiyon değerleri

Çok seyrek: Hepatit, sarılık (hepatoselüler ve kolestatik), karaciğer nekrozu

Semptomlar labetalolün bırakılmasından sonra genellikle gerilemektedir. Çok nadir durumlarda labetalol bırakıldıktan sonra da devam edebilmektedir. Semptomlar, hem kısa hem de uzun süreli tedavi sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir durumda labetalol tedavisi derhal kesilmeli ve daha sonraki bir zamanda da kesinlikle yeniden başlatılmamalıdır.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Geri döndürülebilir, liken türü cilt döküntüsü, genellikle geçici olan kafa derisinde karıncalanma hissi, birkaç hastada tedavi başlangıcında oluşabilir.

Yaygın olmayan: Terleme #

Çok seyrek: Sistemik lupus eritematozus

Bilinmiyor: Ciltte kızarıklık, sedef hastalığının alevlenmesi

Beta reseptör blokörleri sedef hastalığını tetikleyebilmekte, bu hastalığın semptomlarını kötüleştirebilmekte veya psöriaziform ekzanteme yol açabilmektedir. Cilt lezyonlarının görülmesine kadar geçen tedavi süresi birkaç haftadan yıllara kadar değişiklik gösterebilmektedir.

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kas krampları

Çok seyrek: Toksik miyopati

Bilinmiyor: Myastenia gravisin şiddetlenmesi, eklemlerde ödem

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: İdrar yapma bozuklukları

Çok seyrek: Akut idrar retansiyonu  
Bilinmiyor: Acil idrara çıkma hissi

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Ejakülasyon bozuklukları, erektil disfonksiyon  
Bilinmiyor: Meme ucu ağrısı, meme ucunda Raynaud fenomeni

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Dispne  
Bilinmiyor: Geri dönüşümlü alopesi

Labetalol aniden bırakılırsa baş ağrısı, göğüs ağrısı, genel bir huzursuzluk hali veya can sıkıntısı, nefes darlığı, terleme, tremor, taşikardi ve kardiyak aritmileri görülebilmektedir (rebound etki).

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir, (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### **Doz Aşımı Belirtileri**

Doz aşımı semptomları bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kardiyak yetersizliktir.

### **Doz Aşımı Tedavisi**

Doz aşımı veya aşırı duyarlılık durumu sonrasında hasta yakın takip altında tutulmalı ve bir yoğun bakım ünitesinde tedavi görmelidir. Yapay solunum gerekli olabilir. Bradikardi veya yoğun vagal ataklar atropin veya metilatropin uygulayarak tedavi edilmelidir. Hipotansiyon ve şok plazma/plazma muadilleri ve gerektiğinde katekolaminler ile tedavi edilmelidir. Beta-blokör etkisi, istenen etki elde edilinceye kadar yaklaşık 5 mcg/dk'lık bir dozda başlanan izoprenalin hidroklorür veya yaklaşık 2,5 mcg/dk'lık bir doz ile başlanan dobutamin ile yavaş intravenöz uygulama ile yok edilebilir. Bu uygulama ile istenen etki elde edilemezse, intravenöz yoldan 8-10 mg glukagon uygulanması düşünülebilir. Gerekirse, enjeksiyon bir saat içinde tekrarlanmalı, ardından gerekirse iv infüzyon yoluyla 1-3 mg/saat glukagon verilmelidir. Kalsiyum iyonları kullanımı veya kalp pili kullanımı da düşünülebilir.

Labetalolün oral yoldan yoğun doz aşımı sonrasında oligürik renal yetmezlik bildirilmiştir. Bir olguda kan basıncını artırmak için dopamin kullanılması böbrek yetmezliğini ağırlaştırmış olabilir.

Labetalol doz aşımında klinik önemi olabilecek membran stabilize edici etkiye sahiptir.

Hemodiyaliz %1'in altında labetalol hidroklorürü dolaşımdan uzaklaştırır.

Ortaya çıkabilecek bir bronkospazm, beta-2-sempatomimetik aerosol veya teofilin verilerek kontrol altına alınabilir, bradikardinin iyileştirilmesi için ise 0,25 - 3 mg atropin intravenöz yolla uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Kardiyovasküler sistem, beta blokör ajanlar, alfa ve beta blokör ilaçlar

ATC kodu: C07AG01

Labetalol, alfa ve beta reseptörleri bloke edici özelliklere sahip bir izomer karışımı olup tansiyonun hızla düşürülmesi için çok uygundur. İntravenöz yolla verilmesi, salt beta reseptörleri bloke edici etkinin aksine, periferik vasküler direncin ve dolayısıyla da tansiyonun akut olarak düşürülmesine neden olur (alfa reseptör blokajı). Eşzamanlı beta reseptör blokajı ile refleks taşikardi büyük ölçüde baskılanır. Organlara normal kan akışı devam eder ve kardiyovasküler fonksiyonların adaptasyon gücü değişmez.

Kalp debisi sakin durumda olup orta şiddette bir egzersizde anlamlı derecede düşmemiştir. Fiziksel stres sırasındaki sistolik kan basıncı yükselmeleri azalmış olup diyastolik basınçtaki değişiklikler ise esasen normaldir. Bu etkilerin hipertansif hastalara yararı vardır.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel Özellikler**

##### Emilim ve Dağılım:

İntravenöz uygulamadan yaklaşık 5 dakika sonra maksimum etkiye ulaşılır. Ortalama etki süresi 6 saattir.

İntravenöz uygulamada ilk geçiş metabolizması olmaması nedeniyle biyoyararlanım oranı oral uygulamaya göre 4-5 kat daha yüksek olup buna bağlı olarak kan değerleri de eşdeğer bir oral doz ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Görünür dağılım hacmi  $10 \pm 2$  l/kg, plazma proteinine bağlanma oranı ise yaklaşık %50 seviyesindedir.

Hayvan çalışmalarında, kan-beyin bariyerinin önemsiz miktarlarda aşıldığı saptanmıştır.

##### Biyotransformasyon:

Labetalol çoğunlukla karaciğerde metabolize edilir ve inaktif glukuronik asit konjugatı olarak elimine edilir.

##### Eliminasyon:

Atılım %55-60 oranında (aktif olarak uygulanan dozun maksimum %5'i) renal yolla, kalanı ise safra yoluyla aracılığıyla gerçekleşir. Plazma eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 4 saattir.

##### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İntravenöz uygulamaya yönelik bir bilgi bulunmamaktadır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçan ve köpekler üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalarda labetalol, terapötik dozun çok üzerindeki dozlarda klinik olarak anlamlı toksisite oluşturmamıştır.

Sıçan veya tavşanlarda teratojenite bulgularına rastlanmamıştır. Erkek sıçanlarda görülen fertilité azalması, genel adreno-reseptör blokajı nedeniyle inhibe edilmiş ejakülasyona bağlanabilir.

Labetalol, bakteri veya mayalarda veya fare ve sıçanlardaki dominant letal testlerde mutajenisite bulgusu göstermemiştir.

Labetalol farelerde ve sıçanlarda uzun süreli çalışmalarda karsinojenite bulgusu göstermemiştir.

Labetalol enjeksiyon, yıllarca klinik uygulamada kullanıldığından dolayı klinik öncesi güvenlik verileri uygulanabilir değildir ve insandaki etkileri iyi bilinmektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

%2 Seyreltik hidroklorik asit (pH ayarı için)

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler

LABLOL®'un sodyum bikarbonat enjeksiyonu BP %4,2 (a/h) ile geçimsiz olduğu gösterilmiştir.

Temel infüzyon çözeltisi olarak glukoz, sodyum klorür, potasyum klorür ve laktat içeren çözeltiler kullanılabilir.

Sadece yeni hazırlanmış çözeltiler kullanılmalıdır.

Labetalol enjeksiyonu, aşağıda yer alan intravenöz infüzyon sıvıları ile geçimlidir:

- % 5 dekstroze BP
- % 0,18 sodyum klorür ve % 4 dekstroze BP

Ürün, seyreltici olarak sodyum klorür ve dekstroze enjeksiyon BP, %5 dekstroze intravenöz BP çözeltileri ile 25°C'de 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

Kullanılmayan çözeltiler hazırlandıktan 24 saat sonra atılmalıdır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

İçeriği ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayın. Partiküler madde ve renk değişimi görülen ürünler kullanılmamalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

20 ml renksiz Tip I cam ampul, 5 ampul

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.

Yeşilce Mahallesi

Doğa Sokak No:4

34418 Kağıthane/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2018/526

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**