

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 16/01/2012

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRANDATE 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de labétalol 400
mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient: lactose.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

- Le traitement est d'un comprimé à 200 mg matin et soir.
- Il peut être ajusté en fonction des premiers résultats cliniques: des posologies quotidiennes de 400 à 800 mg permettent dans la plupart des cas le contrôle des chiffres tensionnels. Mais le degré de sévérité de la maladie hypertensive peut justifier des doses journalières plus élevées. Au-dessus de 800 mg par jour, une répartition des doses en trois prises quotidiennes est conseillée.
- Les comprimés seront absorbés de préférence après les repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUE dans les cas suivants:

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives
- Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée par le traitement
- Choc cardiogénique
- Blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés
- Angor de Prinzmetal
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire)
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute)
- Atteintes hépatiques aiguë ou chronique
- Phéochromocytome non traité
- Hypotension

- Hypersensibilité au labétalol
- Antécédent de réactions anaphylactiques
- Association avec le sultopride ([voir rubrique 4.5](#)).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'amiodarone ([voir rubrique 4.5](#))

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux: l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

Précautions d'emploi

- **Arrêt du traitement:** le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
- **Insuffisance cardiaque:** une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance cardiaque ou une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. L'insuffisance cardiaque doit être contrôlée par un traitement adapté avant le début d'un traitement par labétalol.
- **Bradycardie:** si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- **Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré:** étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.
- **Maladies vasculaires périphériques:** le labétalol pouvant aggraver les symptômes des maladies vasculaires périphériques, il devra être administré avec prudence chez ces patients.
- **Phéochromocytome:** l'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Chez les patients présentant un phéochromocytome, TRANDATE peut être administré uniquement après qu'un blocage-alpha adéquat ait été atteint.

- **Sujet âgé:** chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
- **Insuffisance hépatique:** chez des patients traités par le labétalol ont été rapportés. Ces cas étaient généralement réversibles et sont survenus lors de traitements de courte ou de longue durée. Des tests biologiques appropriés doivent être effectués dès l'apparition d'un signe ou symptôme de troubles hépatiques. Si les tests biologiques montrent une insuffisance hépatique ou si le patient présente un ictère, le traitement devra être arrêté et ne devra pas être repris.

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance hépatique, car ces patients métabolisent le labétalol plus lentement que les patients sans insuffisance hépatique. Des doses plus faibles peuvent être nécessaires ([voir rubrique 4.2](#)).

- **Sujet diabétique:** prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- **Psoriasis:** des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant, l'indication mérite d'être pesée.

- **Réactions allergiques:** chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine; en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine ([voir rubrique 4.5](#)) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

- **Anesthésie générale**

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant. Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines. Le labétalol peut potentialiser les effets hypotenseurs de l'halothane.

Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu:

- chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants;
- en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées. Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

- **Thyrotoxicose:** les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

La survenue du syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome des pupilles étroites) a été observée au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients, sous ou préalablement traités par tamsulosine. Des cas isolés ont été reportés avec d'autres alpha-1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Comme le SIFPS peut conduire à une augmentation des difficultés techniques au cours de l'opération de la cataracte, l'utilisation actuelle ou passée d'alpha-1 bloquants devra être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Floctaféine

En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

+ Sultopride

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive), par addition des effets bradycardisants.

Associations déconseillées

+ Amiodarone

Troubles de la contractibilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

(L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants).

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal.

Informez l'anesthésiste de ce traitement.

+ Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil).

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.

+ Antiarythmiques (propafénone et classe Ia: quinidine, hydroquinidine, disopyramide).

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance attentive clinique et électrocardiographique.

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Cimétidine (≥ 800 mg/j)

Augmentation des concentrations plasmatiques du labétalol par inhibition métabolisme hépatique avec majoration de l'activité et des effets indésirables, par exemple bradycardie importante.

Surveillance clinique accrue; si besoin adaptation de la posologie du labétalol pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Clonidine, guanfacine

En cas d'arrêt brutal du traitement par la clonidine, augmentation importante de la pression artérielle avec risque d'hémorragie cérébrale par effet sympathomimétique.

Arrêter de façon progressive la clonidine.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémiants

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie: les palpitations et la tachycardie.

Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.

+ Lidocaïne

Décrit pour le propranolol, le métoprolol, le nadolol.

Augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne).

Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, électrocardiographique et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêta-bloquant et après son arrêt.

+ Produits de contraste iodés

En cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêta-bloquants des réactions cardiovasculaires de compensation;

Le traitement par le bêta-bloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.

+ Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et calcium (topiques gastro-intestinaux)

Diminution de l'absorption digestive de l'aténolol. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance du bêta-bloquant (plus de 2 heures si possible).

+ Tacrine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.

Associations à prendre en compte

+ AINS

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Antagonistes du calcium (dihydropyridines type nifédipine)

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ Corticoïdes, tétracosactide

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Méfloquine

Risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants).

Interactions avec les examens biologiques

Le labétalol interfère avec le dosage fluorimétrique des catécholamines urinaires en donnant des valeurs faussement élevées. Utiliser de préférence une méthode spécifique par Chromatographie Liquide Haute Performance.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Aspect tératogène

Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Aspect néonatal

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance: si cette rémanence est le plus souvent sans conséquence clinique, il peut néanmoins survenir une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs ([voir rubrique 4.9](#)), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP); par ailleurs bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie ont été signalées. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé.

Allaitement

Le labétalol administré par voie orale semble faiblement excrété dans le lait. Il n'a pas été signalé de cas pertinents d'effets indésirables chez les enfants allaités de mères traitées par labétalol. L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Il n'y pas de documentation clinique récente concernant le labétalol pouvant être utilisée pour déterminer la fréquence des effets indésirables.

Les fréquences ont été définies comme suit:

- très fréquent: $\geq 1/10$
- fréquent: $\geq 1/100$, $< 1/10$
- peu fréquent: $\geq 1/1000$, $< 1/100$
- rare: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$
- très rare: $< 1/10000$.

Les effets indésirables indiqués par un «*» sont généralement transitoires et surviennent pendant les premières semaines de traitement.

• Affections du système immunitaire:

- Très fréquent: apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.
- Fréquent: hypersensibilité.
Des réactions d'hypersensibilité incluant un rash cutané, un prurit, une dyspnée, peu fréquemment une éruption lichénoïde réversible et très rarement une fièvre d'origine médicamenteuse ou un œdème de Quincke ont été rapportés.

Affections du système nerveux:

- Fréquents: sensations vertigineuses*, céphalées*, fourmillement du cuir chevelu*, tremblements, insomnie, cauchemars.

• Affections oculaires:

- Fréquent: trouble de la vision.
- Très rare: sécheresse oculaire.

• Affections cardiaques:

- Rare: bradycardie.
- Très rares: ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant, insuffisance cardiaque.

• Affections vasculaires:

- Fréquent: hypotension orthostatique.
Des symptômes cliniques d'hypotension orthostatique prononcés peuvent apparaître, en particulier si la posologie initiale est trop élevée et si la dose thérapeutique est instituée trop rapidement.
- Très rares: chute tensionnelle, exacerbation des symptômes du syndrome de Raynaud.

• Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

- Fréquent: congestion nasale.
- Rare: bronchospasme.

• Affections gastro-intestinales

- Fréquent: nausées.
- Peu fréquent: vomissements, gastralgies.

• Affections hépatobiliaires:

- Fréquent: augmentation des enzymes hépatiques.
- Très rares: hépatite, ictère hépato-cellulaire, ictère cholestatique, nécrose hépatique.
Les signes et symptômes des troubles hépato-biliaires sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

• Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

- Rares: diverses manifestations cutanées y compris éruptions psoriasiformes ou exacerbation d'un psoriasis ([voir rubrique 4.4](#)).

• Affections musculo-squelettiques et systémiques:

- Peu fréquent: crampes.
- Très rares: myopathie toxique (un cas décrit).

• Affections du rein et des voies urinaires:

- Fréquents: troubles mictionnels.
- Très rare: rétention urinaire.

• Affections des organes de la reproduction et du sein:

- Fréquent: trouble de la fonction sexuelle.

• Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

- Fréquent: fatigue*.

• Troubles du métabolisme et de la nutrition:

- Rare: hypoglycémie.

4.9. Surdosage

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration:

- d'atropine, 1 à 2 mg I.V.,
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/Kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée, on aura recours à:

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg;
- hospitalisation en soins intensifs;
- isoprénaline et dobutamine: les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée ([voir rubrique 4.6](#)).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

BETA-BLOQUANT/ALPHA-BLOQUANT, Code ATC: **C07AG01**.

(C: **Système cardiovasculaire**)

- Bêta-bloquant (bêta 1) non cardio-sélectif.
Inhibiteur compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques en particulier du cœur, des vaisseaux et des bronches.
Pas d'activité sympathomimétique intrinsèque à doses thérapeutiques et pas d'effet dépresseur myocardique.
Effet stabilisant de membrane (quinidine like ou anesthésique local) aux concentrations supra-thérapeutiques.
- Le labétalol inhibe également les récepteurs alpha-adrénergiques en particulier des vaisseaux. L'activité alpha-bloquante du labétalol est de nature post-synaptique; elle a pu être mesurée pharmacologiquement (inhibition des phénomènes provoqués par les agonistes, comparaison aux antagonistes de référence) et vérifiée en clinique par la baisse des résistances périphériques. Elle est d'autant plus importante que la posologie utilisée est élevée.

La double polarité du labétalol (bêta et alpha-bloquant) explique que certains effets bêta-bloquants de cette molécule sont modifiés voire compensés par l'alpha-blocage en particulier lors des acrosyndromes bêta-bloquants induits.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- Après administration par voie orale, le labétalol est rapidement absorbé; la prise d'un comprimé de 200 mg détermine un pic de concentration sérique de 80 microgrammes/l dès la 2^{ème} heure.
- Le labétalol est métabolisé dans la barrière digestive et au cours du premier passage hépatique.
- Le labétalol est excrété sous forme inactive par le rein (60 %) et par le foie essentiellement sous forme de métabolites glycuco-conjugués.
- Après administration d'une dose unique, la demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures.
- La liaison du labétalol aux protéines plasmatiques est de 50 %.

- Chez la femme enceinte, le rapport des concentrations dans le sang du cordon par rapport au sang maternel est de 30 à 50 %. Le rapport de concentration de labétalol dans le lait sur la concentration plasmatique maternelle de labétalol est compris entre 0,8 à 2,6.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Pelliculage: Opaspray blanc M 1-7120 [hypromellose, dioxyde de titane (E171), benzoate de sodium], hypromellose.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 ou 180 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ASPEN EUROPE GMBH
INDUSTRIESTRASSE 32-36
23843 BAD OLDESLOE
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 322 652-6: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 374 823-6: 180 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.