

Indicatie

Angina pectoris indien tevens hypertensie aanwezig is.
Hypertensie.(1,2)

Parenteraal:

Als snelle bloeddrukdaling vereist is, zoals bij ernstige hypertensie.
Het bereiken van gecontroleerde hypotensie tijdens anesthesie.

Deze indicaties worden hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Labetalol wordt door Ephor niet als bètablokker van voorkeur voor angina pectoris of hypertensie geadviseerd vanwege ontbreken van studies bij ouderen, een ongunstig bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties bij ouderen.(3)

Dosering: bij oudere patiënten met een zo laag mogelijk aanvangsdosering starten.
Begindosering 100 mg 2x/dag.

Gebruiksgemak: 2x daagse dosering, bij ernstige hypertensie 3x daags.
Tabletten mogen worden fijngemalen.

Stopinformatie: labetalol kan het beste uitsluitend worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(4)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is niet bekend.

Effectiviteit:

Angina pectoris: er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen labetalol en andere bètablokkers voor de behandeling van (kwetsbare) ouderen met angina pectoris. Indien bij de behandeling van angina pectoris bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.(3)

Hypertensie: Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen labetalol en andere bètablokkers voor de behandeling van (kwetsbare) ouderen met hypertensie. Indien bij de behandeling van hypertensie bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.(3)

Bijwerkingen: labetalol is een niet-selectieve bètablokker en heeft in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties. Labetalol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van ouderen negatief beïnvloeden.

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: geen farmacokinetische verschillen op basis van leeftijd.(4)

Uitgebreide tekst

Dosis

Bij oudere patiënten met een zo laag mogelijk aanvangsdosering starten.

Angina pectoris met hypertensie en hypertensie: begin dosering 100 mg 2x/dag. Zo nodig na 1-2 weken deze doses verdubbelen, zo nodig na 1-2 weken 400 mg 's morgens en 200 mg 's avonds, zo nodig 1-2 weken daarna 400 mg 's morgens en 400 mg 's avonds.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee. Veranderingen in de staande bloeddruk en hartslagfrequentie waren niet verschillend tussen jongeren en ouderen patiënten met hypertensie.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring >10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van labetalol niet noodzakelijk.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Voor labetalol wordt geadviseerd om bij patiënten met leverfunctiestoornis met een zo laag mogelijke aanvangsdosis te starten.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosis tweemaal daags, orale tabletten. Fijnmalen toegestaan. Tevens injectievloeistof beschikbaar.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Labetalol kan het beste uitsluitend worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(4)

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van huiduitslag en/of branderige ogen, hetgeen in verband wordt gebracht met het gebruik van β -adrenoreceptor blokkerende middelen. De klachten verdwenen meestal na het stoppen van de behandeling.(1,2)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-databank 2017)

65-74 jaar: 1.081 mannen en 1.107 vrouwen.
≥75 jaar: 805 mannen en 1.212 vrouwen.

Labetalol is sinds 1977 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Angina pectoris

Er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen labetalol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

Hypertensie

Er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen labetalol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend, er zijn geen placebogecontroleerde studies verricht.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen?

Van labetalol zijn geen studies ten aanzien van de veiligheid specifiek bij ouderen gevonden.

Belangrijke bijwerkingen volgens de bijsluitertekst:

Vaak (1-10%): dyspneu, hartdecompensatie met stuwing en orthostatische hypotensie.

Soms (0.1-1%): bronchospasmen.

Het number needed to harm is niet bekend.

Zijn er leeftijdsgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: labetalol kan visusstoornissen, mictieklachten en acute urineretentie veroorzaken.

Delier: labetalol kan visuele hallucinaties veroorzaken.

Duizeligheid: ja.

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie. Verder zijn bij het gebruik van labetalol de bijwerkingen, duizeligheid, vermoeidheid en visusstoornissen gemeld. Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Sedatieve effecten: labetalol kan vermoeidheid veroorzaken.

Orthostatische effecten: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie (bij te snelle toediening van hoge doses of bij rechtop zitten van de patiënt binnen drie uur na intraveneuze toediening).

Invloed op voedselinname: zelden (<0,1%) misselijkheid, epigastrische pijn, braken en diarree. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Hemostase: niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) hartdecompensatie met stuwings, orthostatische hypotensie en zelden bradycardie en hartblock.

Cognitie: zelden (<0.1%) visuele hallucinaties. Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, labetalol heeft interacties met:

- NSAID's
- verapamil/diltiazem
- insuline
- bètamimetica
- Epinefrine
- orale bloedglucose verlagende middelen
- Alfablokkers (BPH)

Het interactiepotentieel is met 5-10 geneesmiddelen(groepen) middel groot.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, met astma/COPD, hartfalen, hyperlipidemie, myasthenie, psoriasis, Raynaud, Sjögren en Wolff-Parkinson-White-syndroom.

Farmacokinetiek

Labetalol is een niet-selectieve bètablokker en een selectieve postsynaptische α_1 -blokker.

Van labetalol wordt 55 tot 60% voornamelijk als inactieve glucuronidemetabolieten met de urine uitgescheiden. Minder dan 5% wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden en ongeveer 30% wordt met de feces uitgescheiden.

De eliminatiehalfwaardetijd van labetalol varieert tussen de 2,5 en 8 uur.(1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Negen ouderen (60-68 jaar) en tien jongeren (32-48 jaar) met essentiële hypertensie werden bestudeerd na de eerste en laatste dosis labetalol over een periode van 15 dagen. De ouderen kregen 1x daags 200 mg en de jongeren 2x daags 200 mg om 21 uur. Er werden geen significante verschillen in de gemiddelde (SD) schijnbare klaring na de eerste [4.8 (1.9) en 4.3 (1.2) L/hr/kg] en de laatste dosis [4.4 (2.2) en 3.4 (1.0) L/hr/kg]. Er waren geen farmacokinetische verschillen op basis van leeftijd.(5)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

ja, zie hierboven.(5)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

De biologische beschikbaarheid is 25% door een groot first-pass-effect. Door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen kan de biologische beschikbaarheid bij hen groter zijn.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiters

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiters?

Bij oudere patiënten wordt met een zo laag mogelijke dosering begonnen om eventuele verminderde werking van het hart en longen tijdig te kunnen opmerken.(1)

Referenties

1. Samenvatting productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiters [labetalol](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [labetalol](#).
3. Ephor rapport [bètablokkers](#).
4. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. J Am Geriatr Soc 2008; 56(10):1946-52.
5. Rocci ML, Vlasses PH, Cressman MD, Sirgo MA, Plachetka JR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of labetalol in elderly and young hypertensive patients following single and multiple doses. Pharmacotherapy 1990.10(2):92-9.