

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALBETOL® 10 mg/ml -injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Labetalolihydrokloridi, 10 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensiiviset kriisit. Hypotension induktio anestesian aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Hypertensiiviset kriisit

Labetalolia suositellaan annettavaksi ensisijaisesti infuusiona.

Infuusio: Infuusiona labetalolia voidaan antaa konsentraationa 1 mg/ml. Infuusioliuos valmistetaan laimentamalla Albetol-injektioneste fysiologisella keittosuola- tai glukoosiliuoksella (Natr. chlorid. physiol., Na 0,9 tai Glucos. physiol., G5). Liuosta infusoidaan 1–2 ml/min, kunnes saavutetaan riittävä vaste. Tehokas annos on tavallisesti 50–200 mg. Potilaan verenpainetta ja hengitystä tulee tarkkailla annon aikana.

Injektio: Labetaloli-injektio tulisi antaa laskimoon vain sairaalaoiloissa sen aiheuttaman verenpaineen voimakkaan laskun vuoksi. 20 mg:n annos vähintään kahden minuutin kestoisena laskimoruiskeena voidaan uusia kymmenen minuutin välein, kunnes saavutetaan riittävä vaste. Annettaessa labetalolia infuusiona tai injektioina 300 mg:n kumulatiivista labetalolin vuorokausiannosta ei tule ylittää.

Hypotension induktio anestesian aikana

Labetalolia tulisi antaa injektiona käyttäen 30 mg:n alkuannosta. Tarvittaessa labetalolia voidaan antaa lisää 5–10 mg:n annoksina, kunnes riittävä vaste on saavutettu. Halotaanianestesian yhteydessä labetalolin alkuannos on 20 mg.

Labetalolin annosta tulee pienentää vaikean munuaisten vajaatoiminnan ja maksan vajaatoiminnan yhteydessä sekä vanhuksia hoidettaessa. Raskaudenaikaista kohonnutta verenpainetta hoidettaessa on otettava huomioon, että toksemiaan voi liittyä maksan ja munuaisten vajaatoimintaa, joiden vuoksi korkea verenpaine saattaa olla hallittavissa jo tavallista pienemmillä annoksilla. Koska labetalolin tehoa ja turvallisuutta lapsipotilaiden hoidossa ei ole osoitettu, Albetol-valmistetta ei suositella lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (labetaloli) tai valmisteen apuaineille.

Astma, vaikea sydämen vajaatoiminta, II–III asteen eteis-kammiokatkos, kardiogeeninen sokki, voimakas bradykardia, voimakas hypotensio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa labetalolia lievää sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille sekä maksan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Labetaloli saattaa peittää hypoglykemian aiheuttamia oireita, minkä takia lääkettä tulee antaa varovasti diabeetikoille. Labetalolilääkityksen äkillinen lopettaminen saattaa pahentaa sepelvaltimotaudin oireita. Avosydänleikkauksen postoperatiivisessa vaiheessa potilaat saattavat olla herkkiä labetalolin beetasalpaavalle vaikutukselle ilman, että lääkeaineella olisi selvää vaikutusta perifeeriseen vastukseen. Tämän takia labetalolin käyttöä ei suositella heti avosydänleikkauksen jälkeen.

Labetalolin pitkäaikaiskäytön yhteydessä on kuvattu harvinaisena haittavaikutuksena maksaentsyymiarvojen suurenemista maksavaurion merkinä. Tällaisessa tilanteessa labetalolilääkitys tulee lopettaa ja maksavaurion palautumista seurata toimintakokeiden avulla. Labetaloli saattaa parenteraalisesti annettuna aiheuttaa hyperkalemiaa munuaistensiirtopotilaille. Annettaessa labetalolia parenteraalisesti potilaan tulee olla makuulla annon ajan ja sen jälkeen, kunnes ortostaattista verenpainetta ei enää esiinny (1–3 tuntia).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Labetaloli vahvistaa useimpien *verenpainelääkkeiden* verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Labetalolin parenteraalinen anto *halotaan* anestesian yhteydessä saattaa johtaa voimakkaaseen verenpainetta laskuun, sydämen minuuttivolyymiin ja iskuvoimien pienenemiseen ja sentraalisen laskimopaineen kasvuun.

Simetidiini lisää labetalolin biologista hyötyosuutta estämällä labetalolin metaboliaa maksassa.

Glutetimidi pienentää labetalolin biologista hyötyosuutta lisäämällä labetalolin metaboliaa maksassa.

Labetaloli saattaa heikentää astman hoidossa käytettävien β_2 -sympatomimeettien keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta.

Labetaloli vaimentaa nitraattien aiheuttamaa reflektorista takykardiaa estämättä kuitenkin *nitraattien* verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Labetalolin ja *sydämen rytmihäiriölääkkeiden* (I ryhmän rytmihäiriölääkkeet) samanaikainen käyttö saattaa heikentää sydämen toimintaa ja lisätä rytmihäiriöiden määrää.

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää labetalolin verenpainetta alentavaa vaikutusta estämällä vasodilatoivien prostaglandiinien syntymistä munuaisissa.

Digoksiini ja *neostigmiini* saattavat pahentaa beetasalpaajien aiheuttamaa bradykardiaa.

Labetaloli saattaa pahentaa hypoglykeemisiä kohtauksia ja lisätä niiden määrää diabeetikoilla.

Käsien tärinän lisääntymistä on kuvattu *trisyklisten masennuslääkkeiden* ja labetalolin samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.6 Raskaus ja imetys

Spesifistä tutkimustietoa Albetol-valmisteen turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ei ole käytettävissä. Labetaloli kulkeutuu istukan lävitse sikiöön. Vaikka labetalolilla ei ole todettu prekliinisissä tutkimuksissa olevan teratogeenisiä vaikutuksia, sen käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Labetaloli saattaa aiheuttaa hypotensiota, bradykardiaa, hengitystoiminnan lamaa ja hypoglykemiaa vastasyntyneelle lapselle ensimmäisten 24 tunnin aikana. Raskaudenaikaisen labetalolilääkityksen ei ole havaittu vaikuttavan synnytyksen kulkuun.

Labetaloli erittyy äidinmaitoon, mutta vaikutukset lapseen ovat epätodennäköisiä terapeuttisia annoksia käytettäessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittavaikutusten perusteella Albetol-valmisteen ei oleteta heikentävän suorituskykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Labetaloli on yleensä hyvin siedetty. Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja niitä esiintyy hoidon alussa. Hoidon alussa esiintyvät haittavaikutukset vähenevät yleensä hoidon jatkuessa.

Haittavaikutusten yleisyyden luokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100), melko harvinaiset (> 1/1 000 ja < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000 ja < 1/1 000) ja hyvin harvinaiset (< 1/10 000, mukaan lukien yksittäiset raportit).

Sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia: symptomaattinen ortostaattinen hypotensio ja siihen liittyvä huimaus, sydämen vajaatoiminnan paheneminen, bradykardia, turvotukset, kammioperäiset rytmihäiriöt, rintakipu, sydämen johtumishäiriöt ja eteis-kammiokatkos (yleiset).

Sentraalisia häirtävähikutuksia: väsymys, heikotus, huimaus, voimattomuus (hyvin yleiset), päänsärky, painajaisunet, unettomuus, depressio, päänahan ja ihon väliaikainen pistely, suun ympäristön turtumus, käsien vapina (yleiset).

Ruoansulatuskanavan häirtävähikutuksia: pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, ripuli, ummetus (hyvin yleiset).

Maksaan kohdistuvia häirtävähikutuksia: maksaentsyymiarvojen suureneminen, keltaisuus, hepatiitti (yleiset).

Hengitysteihin kohdistuvia häirtävähikutuksia: hengitysvaikeus, keuhkoputkien supistuminen, nenän tukkoisuus (yleiset).

Virtsateihin ja sukuelimiin kohdistuvia häirtävähikutuksia: impotenssi, ejakulaation häiriöt, virtsaamisvaivat (yleiset).

Dermatologisia häirtävähikutuksia: ihottuma, kutina, alopesia (yleiset).
Yliherkkyyssreaktioita (ihottuma, urtikaria, kutina, angioedeema, hengitysvaikeudet, kuume) on harvinaisina kuvattu.

Muita häirtävähikutuksia: LED:n kaltaiset oireet, positiivinen tumavasta-ainereaktio, leukopenia, lievä veren sokeripitoisuuden suureneminen, seerumin kreatiniinipitoisuuden väliaikainen suureneminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kasvojen punoitus, hikoilu, näköhäiriöt, silmien ja suun kuivuminen, lihaskrampit ja pohjekivut, myopatia, Raynaud'n oireyhtymä ja klaudikaatio (yleiset).

4.9 Yliannostus

Spesifistä tietoa Albetol-valmisteän yliannostuksesta ja sen hoidosta ei ole käytettävissä. Labetalolin akuuttia, ihmiselle letaalia annosta ei tunneta. Todennäköisimmät oireet yliannostuksen yhteydessä ovat hypotensio (etenkin ortostaattinen hypotensio), bradykardia ja sydämen vajaatoiminta. Labetaloli saattaa myös supistaa keuhkoputkia. Muita yleisiä häirtävähikutuksia yliannostuksen yhteydessä ovat pahoinvointi, oksentelu, päänsärky ja tajunnan tilan muutokset.

Yliannostuksen yhteydessä labetalolilääkitys tulee lopettaa ja potilaan tilaa tulee seurata tarkoin. Hoito on oireenmukaista. Potilasta pidetään vuodelevossa alaraajat koholla. Verenpaineen tukemiseksi voidaan tarvittaessa antaa adrenaliinia laskimoruiskeena tai dopamiinia infuusiona vasteen mukaan. Bradykardiaa voidaan lievittää antamalla atropiinia laskimoon. Labetalolin eliminaatiota ei voida merkittävästi nopeuttaa hemodialyysillä eikä peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alfa- ja beetareseptoreita salpaavat lääkeaineet, labetaloli

ATC-koodi: C07AG01

Labetalolilla on selektiivinen α_1 -adrenoreseptoreita ja epäselektiivinen β_1 - ja β_2 -adrenoreseptoreita salpaava vaikutus. Labetalolin β -adrenoreseptoreita salpaava vaikutus on 3–7-kertainen α -adrenoreseptorisalpaukseen verrattuna. Labetalolilla on lisäksi osoitettu olevan lievää ISA-vaikutusta β_2 -adrenoreseptoreihin, mutta ei β_1 - tai α_1 -adrenoreseptoreihin. Labetaloli laskee verenpainetta ja vähentää ääreisverenkierron vastusta aiheuttamatta merkittäviä muutoksia sydämen syketiheydessä, minuuttivolyymissa tai iskuutilavuudessa.

Labetalolin verenpainetta alentava vaikutus alkaa noin 2–5 minuutin kuluessa lääkkeen antamisesta suoneen, saavuttaa huippunsa 5–15 minuutin kuluttua ja kestää, annoksesta riippuen, 2–4 tuntia.

Labetaloli vähentää rasituksen aiheuttamaa verenpaineen nousua ja sydämen syketiheyden kiihtymistä. Sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla suoneen annettu labetaloli laskee verenpainetta ja vähentää ääreisverenkierron vastusta vaikuttamatta merkittävästi sydämen minuuttitulavuuteen tai vasemman kammion täyttöpaineeseen. Akuutin sydäninfarktin yhteydessä suoneen annettu labetaloli laskee verenpainetta, hidastaa sydämen syketiheyttä ja vähentää keuhkovaltimopainetta ja ääreisverenkierron vastusta. Labetalolin on todettu pienentävän sydämen vasemman kammion massaa pitkäaikaishoidossa. Labetaloli pienentää verisuonivastusta myös munuaisissa. Pitkäaikaisessa hoidossa labetalolin ei ole havaittu huonontavan glomerulaarista suodatusnopeutta eikä munuaisten verenvirtausta. Plasman reniiniaktiivisuus ja aldosteronin erittyminen virtsaan vähenevät yleensä labetalolihoitoa aikana. Labetaloli ei vaikuta merkittävästi elimistön rasva-aineenvaihduntaan eikä veren insuliini-, kasvuhormoni- tai prolaktiinipitoisuuksiin, mutta saattaa hieman suurentaa plasman glukoosipitoisuutta.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun labetalolia annetaan suoneen (1,5 mg/kg), se eliminoituu kahdessa vaiheessa: jakaantumisvaiheen puoliintumisaika on 5,9 minuuttia ja eliminaatiovaiheen puoliintumisaika 4,9 tuntia. Labetalolista noin 50 % sitoutuu plasman proteiineihin. Labetalolin jakaantumistilavuus on $9,4 \pm 3,4$ l/kg. Alle 5 % labetalolin oraalista annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Labetalolilla on voimakas maksametabolia. Labetalolin pääasiallisilla metaboliiteilla, O-alkyyylglukuronidilla, O-fenyyliglukuronidilla ja N-glukuronidilla, ei ole merkittävää biologista aktiivisuutta. Labetalolin metaboliitit erittyvät virtsaan (55–60 % annoksesta) ja ulosteisiin (noin 30 % annoksesta). Labetalolin puhdistuma on 25 ± 10 ml/min terveillä henkilöillä, eikä se ole merkittävästi pienempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä raskaana olevilla. Labetalolin puhdistuma on tavallista pienempi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä henkilöillä.

Labetaloli kulkeutuu istukan lävitse ja erittyy äidinmaitoon. Labetaloli kulkeutuu huonosti veri-aivoesteen lävitse.

Plasman lääkeainepitoisuuden ja labetalolin verenpainetta alentavan vaikutuksen välillä on osoitettu olevan korrelaatio. Yksilöiden väliset erot ovat kuitenkin huomattavat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Labetalolilla ei ole todettu olevan mutageenista vaikutusta Amesin testissä eikä annettaessa lääkettä hiirille tai rotille. Labetalolilla ei ole todettu karsinogeenista vaikutusta annettaessa labetalolia hiirille tai rotille. Prekliinisissä tutkimuksissa ei labetalolilla ole todettu olevan teratogeenisia eikä fertilitettä heikentäviä vaikutuksia.

Suun kautta annetun labetalolin LD₅₀ on 0,6 g/kg hiirillä, > 2 g/kg rotilla ja > 1 g/kg koirilla. Laskimoon annetun labetalolin LD₅₀ on 50–60 mg/kg kyseisissä eläinlajeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laimea suolahappo (0,1 M Acid. hydrochlor.), jolla injektionesteen pH laimennetaan 4,0:ksi

Vesi injektiota varten ad 1 ml

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä laimentamaton injektioneste huoneenlämmössä (alle 25° C), valolta suojattuna.

Laimennettu Albetol-injektioneste säilyy 12 tuntia huoneenlämmössä (ja 24 tuntia jääkaapissa).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 x 5 ml, kirkas ja väritön lasiampulli, jonka kaulassa on kaksi vihreää rengasta.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Käyttöä varten Albetol-injektioneste laimennetaan 0,9-prosenttiseen fysiologiseen keittosuolaliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Leiras Finland Ab, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8525

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.6.1983 / 7.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.5.2009