

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALBETOL[®] 100 mg -tabletti
ALBETOL[®] 200 mg -tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Albetol 100 mg -tabletti sisältää 100 mg labetalolihydrokloridia.
Yksi Albetol 200 mg -tabletti sisältää 200 mg labetalolihydrokloridia.

Apuaineet, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti
Valkoinen, pyöreä, kuperapintainen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre toisella puolella.
Albetol 100 mg -tabletin halkaisija on noin 9 mm.
Albetol 200 mg -tabletin halkaisija on noin 10 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen verenpaineen hoito. Kohonneen verenpaineen hoito raskauden aikana. Angina pectoris -oireiden hoito kohonneen verenpaineen yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos määritetään yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Albetol-tabletteja otetaan pääsääntöisesti kahdesti päivässä.

Kohonneen verenpaineen hoito. Kohonneen verenpaineen hoito raskauden aikana.

Suosittelava aloitusannos on 100 mg kahdesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa 2–3 päivän välein 100 mg kahdesti päivässä, kunnes kliininen vaste saavutetaan. Useimmissa tutkimuksissa keskimääräinen tehokas annos on ollut 400–800 mg/vrk. Hyvin hoitoresistenteissä ja vaikeissa tilanteissa labetalolin vuorokausiannosta voidaan joutua suurentamaan 1200–2400 mg:aan. Tällöin labetalolin vuorokausiannos kannattaa jakaa osa-annoksiin, jotka otetaan kolmasti vuorokaudessa hättävaikeutusten vähentämiseksi.

Vanhusten kohonneen verenpaineen hoidossa labetalolin aloitusannoksen tulee olla pienempi: 50 mg kahdesti päivässä. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan ja maksan vajaatoiminnan yhteydessä labetalolin annosta tulee pienentää. Raskaudenaikaista kohonnuttua verenpainetta hoidettaessa on otettava huomioon, että toksemiaan voi liittyä maksan ja munuaisten vajaatoimintaa, joiden vuoksi korkea verenpaine saattaa olla hallittavissa jo tavallista pienemmillä annoksilla. Kun labetalolilääkitys lopetetaan, se tulee tehdä vähitellen annosta pienentäen 1–2 viikon kuluessa. Koska labetalolin tehoa ja turvallisuutta lapsipotilaiden hoidossa ei ole osoitettu, Albetol-valmistetta ei suositella lapsille.

Angina pectoris -oireiden hoito kohonneen verenpaineen yhteydessä.

Liihallisen hypotension välttämiseksi hoito tulee aloittaa pienellä 50 mg:n annoksella, joka otetaan 2–3 kertaa vuorokaudessa. Ylläpitoannos on tavallisesti 200–400 mg/vrk jaettuna kahteen tai kolmeen osa-annokseen.

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 maksaentsyymi-arvojen suurenemista maksavaurion merkkinä. 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 verenpaineen laskua 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 *halotaanianestesian* yhteydessä saattaa johtaa voimakkaaseen verenpaineen laskuun, sydämen minuuttivolyymin ja iskutilavuuden 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 hypoglykeemisia 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-valmisteeseen ei heikentävän suorituskykyä.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Sentraalisia haittavaikutuksia: väsymys, heikotus, huimaus, voimattomuus, päänsärky, painajaisunet, unettomuus, depressio, päänahan ja ihon väliaikainen pistely, suun ympäristön turtumus, käsien vapina.

Ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia: pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, ripuli, ummetus.

Maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia: maksaentsyymiarvojen suureneminen, keltaisuus, hepatiitti.

Hengitysteihin kohdistuvia haittavaikutuksia: hengitysvaikeus, keuhkoputkien supistuminen, nenän tukkoisuus.

Virtsateihin ja sukuelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia: impotenssi, ejakulaation häiriöt, virtsaamisvaivat.

Dermatologisia haittavaikutuksia: ihottuma, kutina, alopesia. Yliherkkyysoireita (ihottuma, urtikaria, kutina, angioedeema, hengitysvaikeudet, kuume) on kuvattu erittäin harvoin.

Muita haittavaikutuksia: 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.

4.9 Yliannostus

Spesifistä tietoa Albetol-valmisteeseen 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 haittavaikutuksia 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 tai 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 iskutilavuudessa.

Labetalolin verenpainetta alentava vaikutus alkaa noin 1–2 tuntia lääkkeen ottamisesta suun kautta ja kestää, annoksesta riippuen, 8–12 tuntia. Tietyn annoksen maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 1–3 päivässä, kun labetalolia otetaan suun kautta kahdesti päivässä.

Labetaloli vähentää rasituksen aiheuttamaa verenpaineen nousua ja sydämen syketiheyden kiihtymistä. Sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla suonensisäisesti annettu labetaloli laskee verenpainetta ja vähentää ääreisverenkierron vastusta vaikuttamatta merkittävästi sydämen minuuttitilavuuteen 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 ei labetalolin 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

Noin 90–100 % suun kautta otetusta labetalolista imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Labetalolilla on voimakas alkureitin metabolia maksassa ja ruoansulatuskanavan limakalvolla. Labetalolin biologinen hyötyosuus vaihtelee voimakkaasti eri potilailla (11–86 %) ja on keskimäärin 25 %. Labetalolin ottaminen ruokailun yhteydessä parantaa sen biologista hyötyosuutta. Biologinen hyötyosuus on suurentunut maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja iäkkäillä henkilöillä. Suun kautta otetun annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnissa. Labetalolista noin 50 % sitoutuu plasman proteiineihin. Labetalolin jakaantumistilavuus on $9,4 \pm 3,4$ l/kg. Alle 5 % labetalolin suun kautta otetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Labetalolilla on voimakas maksametabolia. Labetalolin pääasiallisilla metaboliiteilla, O-alkyyli-glukuronidilla, O-fenyyliglukuronidilla ja N-glukuronidilla, ei ole merkittävää biologista aktiivisuutta. Labetalolin metaboliitit erittyvät virtsaan (55–60 % annoksesta) ja ulosteisiin (noin 30 % annoksesta). Labetaloli eliminoituu kahdessa vaiheessa: jakaantumisvaiheen puoliintumisaika on noin 6–44 minuuttia ja eliminaation puoliintumisaika $4,9 \pm 2,0$ tuntia. 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-aivoesteeseen 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 fertilitteettia

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

Tablettiydin: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, liivate, natriumtärkkelysglykolaatti, talkki, magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste: hypromelloosi, makrogoli 6000, titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (15- 25°C).

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

100 tablettia, HDPE-muovitölkki, jossa LDPE-repäisykansi

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Leiras Finland Ab, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Albetol 100 mg -tabletti: 8526

Albetol 200 mg -tabletti: 8527

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.6.1983 / 7.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2005