

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Albetol[®] 100 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

Albetol[®] 200 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Albetol 100 mg -tabletti sisältää 100 mg labetalolihydrokloridia.

Yksi Albetol 200 mg -tabletti sisältää 200 mg labetalolihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti

Täydellinen apuaine luettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pyöreä, kupera-pintainen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre toisella puolella

Albetol 100 mg -tabletin halkaisija on noin 9 mm.

Albetol 200 mg -tabletin halkaisija on noin 10 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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 klinisen 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 haittavaikutusten vähentämiseksi.

Vanhusten kohonneen verenpaineen hoidossa labetalolin aloitusannoksen pitää olla pienempi: 50 mg kahdesti päivässä. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan ja maksan vajaatoiminnan yhteydessä labetalolin annosta pitää pienentää. 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. Kun labetalolilääkitys lopetetaan, se pitää tehdä vähitellen annosta pienentäen 1–2 viikon kuluessa.

Angina pectoris -oireiden hoito kohonneen verenpaineen yhteydessä

Liiallisen hypotension välttämiseksi hoito pitää aloittaa pienellä 50 mg:n annoksella, joka otetaan 2–3

kertaa vuorokaudessa. Ylläpitoannos on tavallisesti 200–400 mg/vrk jaettuna kahteen tai kolmeen osaan.

Pediatriset potilaat

Koska labetalolin tehoa ja turvallisuutta lapsipotilaiden hoidossa ei ole osoitettu, Albetol-valmistetta ei suositella lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Astma tai jokin muu todettu obstruktiivinen keuhkosairaus
- Vaikea sydämen vajaatoiminta
- II–III asteen eteis-kammiokatkos
- Kardiogeeninen sokki
- Voimakas bradykardia
- Voimakas hypotensio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Labetalolin pitkäaikaiskäytön yhteydessä on kuvattu harvinaisena haittavaikutuksena maksaentsyymiarvojen suurenemista maksavaurion merkinä. Tällaisessa tilanteessa, tai jos potilas muuttuu keltaiseksi, labetalolilääkitys lopetetaan pysyvästi ja maksavaurion palautumista seurataan toimintakokeiden avulla. Erityistä varovaisuutta on noudatettava labetalolin hidastuneen metabolian vuoksi, kun potilaalla on maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (katso annostus ja antotapa, farmakokinetiikka).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa labetalolia potilaille, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta, perifeerinen valtimotauti, I asteen eteis-kammiokatkos tai munuaisten vajaatoiminta.

Jos labetalolihoidon aikana kehittyä oireinen bradykardia, hoito lopetetaan.

Labetaloli saattaa peittää hypoglykemian aiheuttamia oireita, minkä takia lääkettä annetaan varovasti potilaille, joilla on diabetes tai tyreotoksikoosi.

Beetasalpaajahoidon aikana potilaat, joilla on ollut aikaisempi vaikea anafylaktinen reaktio, voivat reagoida aikaisempaa voimakkaammin uudelle altistukselle.

Adrenaliinin ja labetalolin yhteiskäyttö voi aiheuttaa bradykardiaa ja hypertensiota. Jos labetalolia käyttävä potilas tarvitsee adrenaliinia, sitä annetaan pienennettyinä annoksina.

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. Jos potilaalla on feokromosytooma, labetalolia käytetään vasta kun on saavutettu riittävä alfasalpaus.

Beeta-adrenoreseptorien salpaajien käytön yhteydessä on raportoitu ihottumaa ja/tai kuivasilmäisyyttä. Tapauksien ilmaantuminen on ollut vähäistä, ja oireet ovat useimmissa tapauksissa parantuneet kun

lääkehoito on lopetettu. Lääkehoidon asteittaista lopettamista on hyvä harkita, jos edellä mainitun kaltaiset oireet eivät ole muuten selitettävissä.

Harmaakaihi- tai glaukoomaleikkauksen yhteydessä on joillakin potilailla, jotka käyttävät tai ovat aiemmin käyttäneet tamsulosiinihydrokloridia, todettu IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, pienen pupillin oireyhtymän variantti). Vastaavanlaisia yksittäisiä tapauksia on raportoitu myös muilla alfa₁-salpaajilla, ja luokkavaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Leikkaavan silmälääkärin on hyvä tietää, jos potilas käyttää tai on aiemmin käyttänyt alfa₁-salpaajaa.

Labetalolihoitoa ei tarvitse lopettaa ennen anestesiaa, mutta potilaiden on hyvä saada atropiinia laskimoon ennen anestesian induktiota. Labetaloli voi lisätä halotaanin hypotensiivistä vaikutusta.

Labetalolihoitoa ei saa lopettaa nopeasti, etenkin jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaat, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista, eivät saa käyttää tätä lääkettä: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukosin ja galaktoosin imeytymishäiriö.

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 minuuttivolyymiin ja iskutilavuuden pienenemiseen ja sentraalisen laskimopaineen kasvuun.
- *Tulehduskipulääkkeet* voivat vähentää labetalolin verenpainetta alentavaa vaikutusta estämällä vasodilatoivien prostaglandiinien syntymistä munuaisissa.
- Labetaloli saattaa pahentaa hypoglykeemisiä kohtauksia ja lisätä niiden määrää diabeetikoilla.
- Käsien tärinän lisääntymistä on kuvattu *trisyklisten masennuslääkkeiden* ja labetalolin samanaikaisen käytön yhteydessä.
- Labetaloli saattaa heikentää astman hoidossa käytettävien *beta₂-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. Varovaisuutta on syytä noudattaa yhteiskäytössä verapamiilin kaltaisten kalsiumkanavan salpaajien kanssa.
- *Digoksiini* ja *neostigmiini* saattavat pahentaa beetasalpaajien aiheuttamaa bradykardiaa.
- Labetalolin ja adrenaliinin yhteiskäyttö voi aiheuttaa bradykardiaa ja hypertensiota.
- Simetidiini lisää labetalolin biologista hyötyosuutta estämällä labetalolin metaboliaa maksassa.
- Glutetimidi pienentää labetalolin biologista hyötyosuutta lisäämällä labetalolin metaboliaa maksassa.
- Labetalolin on osoitettu vähentävän radioaktiivisen metajodibentsyyliguanidiinin (MIBG) kertymistä kudoksiin. MIBG-skintigrafiatutkimusten tuloksia pitäisi sen vuoksi tulkita varoen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Spesifistä tutkimustietoa Albetol-valmisteiden 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, elleivät hoidon mahdolliset hyödyt ole suuremmat kuin mahdolliset haitat. Labetaloli läpäisee istukan ja saattaa aiheuttaa hypotensiota, hypotermiaa, bradykardiaa, hengitystoiminnan lamaa ja hypoglykemiaa vastasyntyneelle lapselle ensimmäisten 24 tunnin aikana. Raskaudenaikaisen labetalolilääkityksen ei ole havaittu vaikuttavan synnytyksen kulkuun.

Imetys

Labetaloli erittyy äidinmaitoon, ja vaikka vaikutukset lapseen ovat epätodennäköisiä terapeuttisia annoksia käytettäessä, on varovaisuutta syytä noudattaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittavaikutusten perusteella Albetol-valmisteiden ei oleteta heikentävän suorituskykyä. On kuitenkin huomioitava, että Albetol-valmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Hoidon alussa esiintyvät haittavaikutukset vähenevät yleensä hoidon jatkuessa.

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyydsluokkien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100 ja < 1/10
Melko harvinainen :	≥ 1/1 000 ja < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000 ja < 1/1 000
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Positiivinen tumavasta-ainereaktio ilman siihen liittyvää sairautta
	Yleinen	Yliherkkyysoireet, lääkekuume
Raportoituja yliherkkyysoireita ovat punoitus (mukaan lukien ohimenevä likenoidinen ihottuma), kutina, hengenahdistus sekä erittäin harvoin angioedeema.		
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Alakuloisuus
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta
	Harvinainen	Bradykardia
	Hyvin harvinainen	Eteis-kammiokatkos
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	Posturaalinen hypotensio
	Hyvin harvinainen	Raynaud'n oireyhtymän oireiden paheneminen
Posturaalinen hypotensio on tavallisinta käytettäessä hyvin suuria annoksia tai jos aloitusannos on liian suuri tai jos annosta suurennetaan liian nopeasti.		

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenän tukkoisuus
	Melko harvinainen	Bronkospasmi
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksa-arvojen suureneminen
	Hyvin harvinainen	Hepatiitti, keltaisuus, maksakuolio
Maksavaikutusten merkit ja oireet ovat yleensä ohimeneviä valmisteen altistumisen jälkeen.		
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt
Hermosto	Yleinen	Huimaus, päänsärky, hiuspohjan pistely ("scalp tingling")
	Hyvin harvinainen	Vapina hoidettaessa raskaana olevien kohonnutta verenpainetta
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
	Melko harvinainen	Oksentelu, epigastrinen kipu
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen
	Melko harvinainen	Silmien ärsytys
Näön hämärtymistä ja silmien ärsytystä on raportoitu mutta niiden esiintymistä ei aina ole voitu yhdistää valmisteen käyttöön.		
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsamisvaikeudet
	Hyvin harvinainen	Virtsaretentio
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen	Hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Kouristukset pohkeissa
	Hyvin harvinainen	Toksinen myopatia, SLE
Pohkeiden kouristelua on raportoitu mutta sen esiintymistä ei aina ole voitu yhdistää valmisteen käyttöön.		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys, letargia
	Hyvin harvinainen	Nilkkaturvotus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Spesifistä tietoa Albetol-valmisteen 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 pitää lopettaa ja potilaan tilaa pitää 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 alfa₁-adrenoreseptoreita ja epäselektiivinen beeta₁- ja beeta₂-adrenoreseptoreita salpaava vaikutus. Labetalolin beeta-adrenoreseptoreita salpaava vaikutus on 3–7-kertainen alfa-adrenoreseptorisalpaukseen verrattuna. Labetalolilla on lisäksi osoitettu olevan lievää ISA-vaikutusta beeta₂-adrenoreseptoreihin, mutta ei beeta₁- tai alfa₁-adrenoreseptoreihin. Labetaloli laskee verenpainetta ja vähentää ääreisverenkierron vastusta aiheuttamatta merkittäviä muutoksia sydämen syketiheydessä, minuuttivolyymissa tai iskuilavuudessa.

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 minuuttivolyymiin 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 Farmakokineetiikka

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-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

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko(pakkauskoot)

100 tablettia, HDPE-muovitolkki, jossa LDPE-repäisykansi

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Albetol 100 mg -tabletti: 8526

Albetol 200 mg -tabletti: 8527

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.6.1983

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.5.2018