

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Labetalol S.A.L.F. 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 5 mg labetalolihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 1 ml sisältää 49,5 mg glukoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos kirkkaassa lasiampullissa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Vaikea hypertensio, mukaan lukien raskauden aikainen vaikea hypertensio, jolloin verenpaineen nopea hallinta on tärkeää.
- Voidaan käyttää hypotension induktioon ja hallintaan anestesian aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Labetaloli-injektio on tarkoitettu annettavaksi laskimoon (IV) sairaalaoiloissa.

Väestö

Aikuiset:

Käyttöaihe	Annostus
Vaikea hypertensio	<u>Bolusinjektio:</u> Jos verenpaineen nopea alentaminen on tärkeää, on 50 mg:n annos annettava (1 minuutin pituisena) injektiona laskimoon ja tarvittaessa toistettava 5 minuutin välein kunnes riittävä vaste on saavutettu. Kokonaisannos ei saa olla suurempi kuin 200 mg. Suurin vaikutus saavutetaan tavallisesti 5 minuutin kuluessa ja vaikutus kestää tavallisesti noin 6 tuntia, mutta se saattaa myös kestää jopa 18 tuntia.
	<u>Infuusio laskimoon:</u> On käytettävä 1 mg/ml:aa labetaloliliuosta, so. kahden 20 ml:n

	<p>ampullin sisältö (200 mg) laimennettuna 200 ml:aan yhteensopivien laskimoinfuusionesteiden kanssa kohdan 6.6. mukaisesti.</p> <p>Infuusionopeus on tavallisesti noin 160 mg/h, mutta se voidaan säätää vasteen ja lääkärin harkinnan mukaan. Tavallisesti 50–200 mg:n annos on tehokas, mutta infuusiota on jatkettava kunnes riittävä vaste on saavutettu, ja suuremmat annokset saattavat olla tarpeen erityisesti potilaille, joilla on feokromosytooma.</p> <p>Raskauden aikaisessa vaikeassa hypertensiossa on käytettävä hitaampaa ja asteittain lisättävää infuusionopeutta. Infuusio on aloitettava nopeudella 20 mg/h, joka sen jälkeen kaksinkertaistetaan kunnes riittävä vaste tai 160 mg/h:n annostus on saavutettu.</p>
Hallitun hypotension aikaansaaminen anestesian aikana	<p>Hallitun hypotension aikaansaamiseksi anestesian aikana suositeltava labetaloli-injektion laskimoon annettava aloitusannos on 10–20 mg potilaan iän ja terveydentilan mukaan.</p> <p>Jos riittävä hypotensiota ei aikaansaada 5 minuutin kuluttua, on annettava vähitellen 5–10 mg:n lisäannoksia kunnes toivottu verenpaineen taso saavutetaan.</p> <p>Hypotension keskimääräinen kesto 20–25 mg:n labetaloliannosten jälkeen on 50 minuuttia.</p>
Muista syistä johtuva hypertensio	<p>Infusoi 120–160 mg/h:n nopeudella kunnes riittävä vaste on saavutettu ja lopeta sitten infuusio. Tavallisesti 50–200 mg:n annos on tehokas, mutta suuremmat annokset saattavat olla tarpeen erityisesti potilaille, joilla on feokromosytooma.</p>

Pediatriset potilaat:

Labetalolin turvallisuutta ja tehoa 0 – 18-vuotiaille pediatrisille potilaille ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavissa.

Antotapa

Varotoimenpiteisiin on ryhdyttävä ennen lääkevalmisteen käsittelyä ja antoa:

Potilaalle annetaan lääkevalmiste aina siten, että potilas on selinmakuulla tai makaa vasemmalla kyljellään.

Potilaan nostamista istuma-asentoon 3 tunnin kuluessa labetalolin laskimoon annon jälkeen on vältettävä, sillä posturaalista hypotensiota saattaa esiintyä.

4.3 Vasta-aiheet

- Labetalol S.A.L.F. on vasta-aiheinen potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. luetelluille apuaineille.
- Ei-selektiivisiä beetasalpaajia ei pidä käyttää potilaille, joilla on astma tai joilla on aikaisemmin ollut obstruktiivinen hengitystiesairaus
- Labetalol S.A.L.F. on vasta-aiheinen potilaille, joilla on II tai III asteen eteis-kammiokatkos (ellei sydämentahdistinta ole asennettu), kardiogeeninen sokki tai muita sairauksia, joihin liittyy vaikea ja pitkittynyt hypotensio tai vaikea bradykardia

- Kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- Epävaka/hallitsematon sydämen vajaatoiminta
- Sairas sinus –oireyhtymä (mukaan lukien sinus-eteiskatkos) ellei sydämentahdistinta ole asennettu
- Prinzmetalin angina
- Sinussolmukkeeseen vajaatoiminta
- Hoitamaton feokromosytooma

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksasairaus

Maksasairaustapauksissa on noudatettava varovaisuutta. Labetalolihoitoon liittyneistä vaikeista hepatosellulaarisista vaurioista on ilmoitettu hyvin harvoin. Maksavaurio on yleensä palautuva ja sitä on esiintynyt sekä lyhyt- että pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Maksanekroosia, joskus kuolemaan johtaneita tapauksia, on kuitenkin ilmoitettu. Asianmukaiset laboratoriotestit on suoritettava maksan vajaatoiminnan ensimmäisten merkkien ja oireiden ilmaantuessa. Jos maksavauriosta on olemassa laboratorionäyttöä tai potilaalla on ikterus, labetalolihoito on lopetettava eikä sitä pidä aloittaa uudelleen.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava labetalolia käytettäessä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska nämä potilaat metaboloivat labetalolia hitaammin kuin ne, joilla ei ole maksan vajaatoimintaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta suositellaan, kun labetalolia käytetään potilaille, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulaarinen suodatusnopeus = 15-29 ml/min / 1,73 m²).

Perifeerinen verisuonisairaus

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa labetalolia potilaille, joilla on perifeerinen verisuonisairaus, sillä heidän oireensa saattavat pahentua. Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on perifeerinen valtimotauti (Raynaud'n tauti, klaudikaatio), sillä labetaloli saattaa pahentaa näiden potilaiden oireita. Alfaalpaaja saattaa vastustaa beetasalpaajan valitettavaa vaikutusta.

Symptomaattinen bradykardia

Jos potilaalle kehittyy symptomaattinen bradykardia, labetalolin annostusta on pienennettävä.

Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos

Koska beeta-adrenoreseptorisalpaajilla lääkevalmisteina on negatiivinen vaikutus eteis-kammion johtumisaikaan, labetalolia on annettava varoen potilaille, joilla on I asteen eteis-kammiokatkos.

Diabetes mellitus

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hallitsematon tai vaikeasti hallittavissa oleva diabetes mellitus. Kuten muidenkin beeta-adrenoreseptorisalpaajien yhteydessä, labetaloli saattaa peittää diabeetikkojen hypoglykemian (takykardian ja vapinan) oireet. Beetasalpaajat saattavat voimistaa insuliinin ja suun kautta annettavien hypoglykemisten aineiden hypoglykemista vaikutusta.

Labetalol S.A.L.F. sisältää 49,5 mg/ml glukoosimonohydraattia. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on diabetes mellitus.

Tyreotoksikoosi

Beetasalpaajat saattavat peittää tyreotoksikoosin oireet, mutta kilpirauhasen toiminta pysyy muuttumattomana.

Yliherkkyys beetasalpaajille

Anafylaktisen reaktion riski: Beetasalpaajia ottaessaan potilas, jolla on aikaisemmin ollut eri allergien aiheuttamia vaikeita anafylaktisia reaktioita, saattaa reagoida voimakkaammin uudelleen altistumiselle, joka saattanut tapahtua vahingossa, ollut diagnoosin mukainen tai annettu hoitona. Tällaisella potilaalla ei ehkä saada vastetta adrenaliinin tavanomaisille annoksille allergista reaktiota hoidettaessa.

Adrenaliini

Jos labetaloli-hoitoa saaville potilaille on välttämättä annettava adrenaliinia, on käytettävä pienempää adrenaliiniannosta, sillä labetalolin ja adrenaliinin samanaikainen anto saattaa aiheuttaa bradykardiaa ja hypertensiota (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Kun adrenaliinin vaikutus on suuri kuten feokromosytoomassa, labetaloli saattaa aiheuttaa paradoksista verenpaineen nousua.

Ihottumat ja/tai kuivat silmät

Beeta-adrenoreseptorisalpaajien käytössä on ilmoitettu ihottumaa ja/tai kuivien silmien oireita. Raportoitu ilmaantuvuus on vähäistä ja useimmissa tapauksissa oireet ovat hävinneet kun hoidosta on luovuttu. Lääkevalmisteen asteittaista lopettamista on harkittava, jos tällaiset reaktiot eivät muuten ole selitettävissä.

IFIS-oireyhtymä, Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Kaihileikkauksen yhteydessä on joillakin potilailla, jotka käyttävät tai ovat aikaisemmin käyttäneet tamsulosiinia, todettu IFIS-oireyhtymä (Floppy Iris Syndrome, pienen pupillin oireyhtymän variantti). Yksittäisiä tapauksia on raportoitu liittyneen myös muihin alfa₁-salpaajiin, ja luokkavaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Koska IFIS saattaa lisätä toimenpidekomplikaatiota kaihileikkauksen aikana, silmälääkärille on kerrottava ennen leikkausta, jos potilas käyttää tai on aikaisemmin käyttänyt alfa₁-salpaajia.

Sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion toimintahäiriö

Erityistä huolellisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion systolinen toimintahäiriö. Labetaloli on vasta-aiheinen hallitsemattomassa sydämen vajaatoiminnassa, mutta sitä voidaan käyttää varoen potilaille, kun vajaatoiminta on hyvin hallinnassa ja oireita ei esiinny. Sydämen vajaatoiminta on hallittava asianmukaisella hoidolla ennen labetalolin käyttöä.

Beetasalpaajien käyttöön liittyy sydämen vajaatoiminnan tai obstruktiivisen keuhkosairauden induktion tai pahenemisen riski. Sydämen vajaatoiminnan yhteydessä sydänlihaksen supistumiskykyä on ylläpidettävä ja vajaatoiminta on kompensoitava. Potilaita, joilla on vähentynyt sydänlihaksen supistumiskyky, ja erityisesti iäkkäitä on seurattava säännöllisesti sydämen vajaatoiminnan kehittymisen varalta.

Ehdoton suositus on, ettei Labetalol Hydrochloride S.A.L.F. -hoitoa lopeteta äkillisesti, erityisesti potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta tai angina pectoris (angina pectoriksen, sydäninfarktтын ja eteisvärinän riski on olemassa).

Inhalaatioanestesia

Samanaikaisessa hoidossa inhalaatioanesteettien kanssa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Labetalolihoitoa ei tarvitse lopettaa ennen anestesiaa, mutta potilaille on annettava atropiinia laskimoon (iv) ennen anestesian induktiota. Labetaloli saattaa voimistaa haihtuvien anesteettien hypotensiivista vaikutusta.

Metabolinen asidoosi ja feokromosytooma

Varovaisuutta on noudatettava metabolisen asidoosin ja feokromosytooman tapauksissa. Feokromosytoomaa sairastaville potilaille voidaan labetalolia antaa vasta sitten kun riittävä alfa-salpaus on saavutettu.

Kalsiumantagonistit

Varovaisuutta on noudatettava jos labetalolia käytetään samanaikaisesti kalsiumantagonistien kanssa, erityisesti "kalsiumkanavan salpaajien" kanssa, joilla on negatiivinen vaikutus kontraktiiteettiin ja eteis-kammiojohtumiseen.

Varovaisuutta on noudatettava adrenaliinin, verapamiilin ja 1. ryhmän rytmihäiriölääkkeiden samanaikaisen annon kanssa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Beetasalpaajilla on negatiivinen inotrooppinen vaikutus, mutta vaikutusta digitaalisen positiiviseen inotrooppiseen vaikutukseen ei ole.

Äkillinen verenvuoto

Anestesian aikana labetaloli saattaa peittää äkillisen verenvuodon kompensoivat fysiologiset vasteet (takykardia ja vasokonstriktio). Verenhukkaa on sen vuoksi tarkkailtava huolellisesti ja verivolyyymia on ylläpidettävä.

Antaminen

Injektion jälkeen ja infuusion aikana on suositeltavaa tarkkailla verenpainetta ja sydämen lyöntitiheyttä. Useimpien potilaiden sydämen lyöntinopeus vähenee hieman, ja vaikea bradykardia on epätavallista mutta se on hallittavissa laskimoon annettavilla 1–2 mg:n atropiini-injektioilla.

Hengitystoimintaa on tarkkailtava, erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla tiedetään olevan hengityksen vajaatoimintaa.

Kun verenpaine on saatu riittävän alas bolusinjektion tai infuusion avulla, on ylläpitohoito on korvattava labetalolitableteilla kahdesti vuorokaudessa annettavalla 100 mg:n aloitusannoksella. Labetaloli-injektioita on ilman hättävää vaikutuksia annettu potilaille, joilla on hallitsematon hypertensio ja jotka jo saavat muita hypotensiivisiä lääkevalmisteita, beetasalpaajat mukaan lukien.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Labetalolin hypotensiivinen vaikutus saattaa vähentyä yhteiskäytössä prostaglandiinin syntetaasin estäjien (tulehduskipulääkkeiden) kanssa. Annostuksen säätäminen saattaa siksi olla välttämätöntä. Lisäyhteisvaikutuksia saattaa esiintyä muiden antihypertensiivisten valmisteiden kanssa.

Labetaloli on fluoresoiva emäksisessä liuoksessa 334 nanometrin magneettisella aallonpituudella ja 412 nanometrin fluoresoivalla aallonpituudella, ja se saattaa sen vuoksi häiritä tiettyjen fluoresoivien aineiden, ml. katekolamiinien analysointia.

Virtsassa olevat labetalolin metaboliitit saattavat aikaansaada virtsan katekolamiinien, metanefriinin, normetanefriinin ja vanillyylimantelihapon (VMA) vääriä kohonneita arvoja, kun mittaus tehdään fluorimetrisillä tai fotometrisillä menetelmillä. Seulottaessa potilaita, joilla epäillään olevan feokromosytooma ja jotka saavat labetalolihydrokloridihoitoa, on katekolamiinitasoa määritettäessä käytettävä spesifistä menetelmää kuten korkean suorituskyvyn nestekromatografia.

Labetalolin on osoitettu vähentävän metajodobentsyyliguanidiinin (MIBG) radioisotooppien takaisinottoa. MIBG-skintigrafian tuloksia on sen vuoksi tulkittava varoen.

Labetalolin ja adrenaliinin samanaikainen anto saattaa aiheuttaa bradykardiaa ja hypertensiota (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet).

Varovaisuutta on noudatettava, jos labetalolia käytetään joko ryhmän I rytmihäiriölääkkeiden tai verapamiili-tyyppisten kalsiumantagonistien kanssa.

Sydänlihaksen lamaannuksen lisääntynyt riski on olemassa yhteiskäytössä ryhmän I rytmihäiriölääkkeiden (esim. disopyramidin ja kinidiinin) ja amiodaronin (ryhmän II rytmihäiriölääkkeiden) kanssa.

Merkittävän bradykardian ja hypotension riski on olemassa yhteiskäytössä kalsiumantagonistien kanssa, joilla on negatiivinen inotrooppinen vaikutus (esim. verapamiili, diltiatseemi). Tämä on erityisesti oleellista potilaille, joilla on kammion vajaatoiminta ja/tai johtumishäiriöitä. Jos hoitoa vaihdetaan kalsiumantagonistista beetasalpaajaan tai päinvastoin, uutta laskimoon annettavaa hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin vähintään 48 tuntia on kulunut edellisen hoidon lopettamisesta.

Samanaikainen hoito käyttämällä kalsiumantagonisteja, jotka ovat dihydropyridiinijohdannaisia (esim. nifedipiini), saattaa lisätä hypotension riskiä ja aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa potilaille, joilla on piilevä sydämen vajaatoiminta. Digitalisglykosidien käyttö yhdessä beetasalpaajien kanssa saattaa lisätä eteis-kammiojohtumisaikaa. Labetaloli saattaa voimistaa digoksiinin vaikutusta kammion täyttymis- ja supistumisnopeuden alentamiseksi.

Beetasalpaajat, erityisesti ei-selektiiviset beetasalpaajat, saattavat lisätä hypoglykemian riskiä diabeetikoilla ja peittää hypoglykemian oireita kuten takykardiaa ja vapinaa sekä viivästyttää verensokerin normaalistumista insuliinilla indusoidun hypoglykemian jälkeen. Suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden ja insuliinin annoksia voi olla tarpeen säätää.

Varovaisuutta on noudatettava beetasalpaajia käyttävien potilaiden yleisanestesian yhteydessä. Beetasalpaajat vähentävät rytmihäiriöiden riskiä anestesian aikana, mutta ne saattavat heikentää reflektorista takykardiaa ja lisätä hypotension riskiä anestesian aikana. Anesteettina on käytettävä lääkeainetta, jolla mahdollisimman vähäinen negatiivinen inotrooppinen vaikutus. Sydämen toimintaa on monitoroitava tarkkaan ja bradykardian vallitseva vagaalinen tonus on korjattava laskimoon annettavalla 1–2 mg:n atropiiniannoksella (keskeytettävä ennen kirurgista toimenpidettä, ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Lääkityksen keskeyttäminen potilaille, jotka käyttävät sekä beetasalpaajia että klonidiinia, pitää tehdä lopettamalla asteittain beetasalpaajan käyttö useita vuorokausia ennen klonidiinin lopettamista. Näin on tehtävä klonidiinin lopettamisen aiheuttaman hypertensiivisen kriisin rebound-ilmiön mahdollisuuden vähentämiseksi. Myös kun hoitoa vaihdetaan klonidiinista beetasalpaajaan on tärkeää lopettaa klonidiini asteittain ja aloittaa beetasalpaajahoido vasta useita

vuorokausia sen jälkeen kun klonidiini on lopetettu.

Samanaikainen hoito kolinesteraasin estäjillä voi lisätä bradykardian riskiä.

Samanaikainen hoito stimuloivilla adrenergisillä aineilla (esim. fenyylipropanolamiini ja adrenaliini) saattaa lisätä verenpaineen nousun riskiä, kun taas samanaikainen hoito beeta stimuloivilla adrenergisillä aineilla aikaansaa molemminpuolisen alentavan vaikutuksen (vastalääkevaikutuksen).

Ergotamiinijohdannaisten samanaikainen käyttö saattaa lisätä verisuonikouristuksien riskiä joillekin potilaille.

Labetalolin on osoitettu lisäävän imipramiinin biologista hyötyosuutta enemmän kuin 50 % sen 2-hydroksylaation estymisen kautta. Labetalolin ja imipramiinin yhteiskäyttö saattaa lisätä imipramiinin ja samanaikaisesti käytettyjen trisyklisen masennuslääkkeiden vaikutusta. Trisyklisen masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä vapinan ilmaantuvuutta.

Labetaloli saattaa voimistaa haihtuvien anesteettien hypotensivista vaikutusta. Verenpaineen laskun voimistumista voi esiintyä samanaikaisen käytön yhteydessä esim. nitraattien, antipsykoottisten aineiden (fentiatsiinin johdannaisten kuten kloropromatsiinin) ja muiden antipsykoottisten aineiden tai masennuslääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisen raskauden aikaisen käyttökokemuksen perusteella labetalolin ei odoteta lisäävän synnyntäisten epämuodostumien riskiä. Eläinkokeet eivät osoita teratogeenisuutta. Alkion ja sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta on kuitenkin havaittu (ks. kohta 5.3). Alfa- ja beeta-adrenoseptorien estymisen farmakologisen vaikutuksen vuoksi on pidettävä mielessä sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvat haittavaikutukset labetalolin käytön yhteydessä raskauden myöhäisimmässä vaiheessa (bradykardia, hypotensio, hengityksen lamaannus, hypoglykemia), sillä labetaloli läpäisee istukan. Tarkka monitorointi on välttämätöntä 24 – 48 tunnin ajan syntymän jälkeen. Beetasalpaajat saattavat vähentää kohdun verenkiertoa.

Labetalolia saa käyttää raskauden aikana vain silloin kun äidille koituvat hyödyt ovat sikiölle koituvia riskejä suuremmat.

Imetys

Pieniä määriä labetalolia erittyy ihmisen rintamaitoon (noin 0,004 - 0,07 % äidille annetusta annoksesta). Haittavaikutuksia ei ole tähän mennessä ilmoitettu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa labetalolia imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Labetalolin käytön mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa. Ei-kliiniset tiedot ovat riittämättömät.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Labetaloli-injektion yhteydessä havaittuja yleisimpiä haittavaikutuksia, jotka on kerätty markkinoille tulon jälkeisistä ilmoituksista, ovat: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, posturaalinen hypotensio, yliherkkyys, lääkekuume, maksan toimintakokeiden tuloksena saadut koholla olevat arvot, nenän tukkoisuus ja erektiohäiriöt.

Haittavaikutusten luettelo

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen $\geq 1/10$

Yleinen $\geq 1/100$ ja $< 1/10$

Melko harvinainen $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$

Harvinainen $\geq 1/10,000$ ja $< 1/1000$

Hyvin harvinainen $< 1/10,000$

Ruudulla (#) merkityt haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja niitä esiintyy hoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Elinjärjestelmäluokka		Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys, lääkekuume
Sydän	Yleinen	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
	Harvinainen	Bradykardia
	Hyvin harvinainen	Sydänkatkos
Verisuonisto	Yleinen	#Posturaalinen hypotensio
	Hyvin harvinainen	Raynaud'n oireyhtymän paheneminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	#Nenän tukkoisuus
	Melko harvinainen	Bronkospasmi
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksan toimintakokeiden tulokset koholla
	Hyvin harvinainen	Hepatiitti, heptosellulaarinen ikterus, kolestaattinen ikterus, maksanekroosi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö

Valittujen haittavaikutusten kuvaus:

Immuunijärjestelmä

Ilmoitettuja yliherkkyysreaktioita ovat ihottuma, kutina, dyspnea ja hyvin harvoin esiintyneet lääkekuume ja angioedeema.

Verisuonisto

Merkittävää posturaalista hypotensiota saattaa ilmaantua, jos potilaan annetaan palata istuma-asentoon 3 tunnin kuluessa labetaloli-injektion saamisesta.

Maksa ja sappitiet

Maksaan ja sappiteihin kohdistuvien vaikutusten merkit ja oireet ovat yleensä palautuvia kun lääkevalmisteen anto lopetetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Oireet ja merkit:

Voimakkaita kardiovaskulaarisia vaikutuksia on odotettavissa, esim. liiallinen, asennosta riippuva hypotensio ja joskus bradykardia. Vähävirtsaista munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu labetalolin suun kautta annetun massiivisen yliannoksen jälkeen. Dopamiinin käyttö yhdessä tapauksessa verenpaineen nostamiseksi on saattanut pahentaa munuaisten vajaatoimintaa.

Hoito:

Potilas on asetettava selinmakuulle alaraajat kohotettuina.

Parenteraalista adrenergistä/antikolinergistä hoitoa on annettava tarpeen mukaan verenkierron parantamiseksi.

Hemodialyysin avulla poistuu alle 1 % labetalolihydrokloridia verenkierrosta.

Hoidon tämän jälkeen on oltava kliinisen tarpeen mukaista tai kansallisen myrkytyskeskuksen suositusten mukaista, jos sellainen on saatavissa.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alfa- ja beetareseptoreita salpaavat lääkeaineet, ATC-koodi C07AG01

Vaikutusmekanismi

Labetaloli alentaa verenpainetta estämällä perifeerisiä arteriolaarisia alfa-adrenoreseptoreita ja siten vähentäen perifeeristä vastustusta, ja samanaikaisen beetasalpauksen avulla se suojaa sydäntä sympaattisen hermoston häiriöiltä joita voisi muuten ilmaantua.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen lyöntitiheys ei merkittävästi vähene levossa tai kohtuullisen liikunnan jälkeen. Systolisen verenpaineen nousut liikunnan aikana vähenevät, mutta diastolisen paineen vastaavat muutokset ovat olennaisesti normaalit. Kaikista näistä vaikutuksista odotetaan olevan hyötyä hypertensiivisille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettiset suhteet

Labetalolin kemiallinen koostumus sisältää neljä stereoisomeeria, joiden farmakodynaamiset vaikutukset ovat erilaisia.

Jakautuminen

Veressä olevasta labetalolista noin 50 % on sitoutunut proteiiniin. Vain vähäpitoisia määriä labetalolista läpäisee veri-aivoesteen eläinkokeiden mukaan. Labetaloli läpäisee istukan ja erittyy ihmisen rintamaitoon.

Biotransformaatio

Labetaloli metaboloituu pääasiallisesti konjugaation kautta inaktiiviseksi glukuronidi-metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Glukuronidi-metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että sapen kautta ulosteeseen. Alle 5 % labetaloliannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja sappeen. Labetalolin puoliintumisaika plasmassa on noin 4 tuntia.

Erityisväestöt

Maksan vajaatoiminta

Labetaloli läpikäy merkittävän mutta vaihtelevan ensikierron metabolian suun kautta annettuna. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 10 histologisesti todistettua maksakirroosia sairastavaa potilasta, altistuminen suun kautta annetulle labetalolille lisääntyi noin kolminkertaisesti terveisiin verrokkeihin verrattuna. Potilaitten välinen vaihtelevuus sekä potilailla että verrokeilla oli suuri (noin 2,5-kertainen). Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat saattavat tarvita labetalolin pienempiä oraalisia annoksia (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa, ja kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus, mutageenisuus ja teratogeenisuus

Mutageenisesta potentiaalista ei ollut näyttöä *in vitro* eikä *in vivo*-kokeissa.

Labetaloli ei osoittanut näyttöä karsinogeenisuudesta pitkäkestoisissa tutkimuksissa hiirellä ja rotalla. Teratogeenisuutta ei havaittu rotalla tai kaniinilla suun annetuilla annoksilla, jotka olivat 6- ja 4-kertaisia ihmiselle suositettuun maksimiannokseen verrattuna. Lisääntyneitä sikiön resorptioita havaittiin molemmilla lajeilla annoksilla, jotka olivat lähes samat kuin ihmiselle suositettu maksimiannos. Labetalolilla tehty teratologisuustutkimus kaniineille käyttämällä laskimoon annettuja annoksia, jotka olivat korkeintaan 1,7-kertaisia verrattuna ihmiselle suositettuun maksimiannokseen, ei osoittanut näyttöä lääkkeeseen liittyvästä haitasta sikiölle.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

glukoosimonohydraatti;
dinatriumedetaatti;
injektionesteisiin käytettävä vesi;
natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo (pH:n säätöä varten).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Labetaloli-injektionesteen on osoitettu oleva yhteensopimaton 4,2 % (w/v) natriumbikarbonaatti-injektionesteen kanssa

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Kemiallisen ja fysikaalisen käytön aikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:n, 30 °C:n ja 40 °C:n lämpötiloissa.

Mikrobiologisista syistä laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden normaalisti tulisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaus sisältäen 5 x 20 ml (lasiampulli).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Labetaloli voidaan laimentaa vain yhteensopivien laskimoinfuusionesteiden kanssa aseptisissä olosuhteissa.

Labetaloli-injektioneste on yhteensopiva seuraavien laskimoinfuusionesteiden kanssa:

- 5 % (50 mg/ml) dekstroosi.
- 0,18 % (1,8 mg/ml) natriumkloridi ja 4 % (40 mg/ml) dekstroosi.
- 0,3 % (3 mg/ml) kaliumkloridi ja 5 % (50 mg/ml) dekstroosi.
- Ringer-laktaatti.
- 0,9% natriumkloridia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico via Marconi, 2 - 24069 Cenate Sotto (BG) Italia
- Puh. +39 035 940097

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33662

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18-09-2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.09.2018