

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Albetol<sup>®</sup> 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 pitääannon aikana.

Injektio: Labetaloli-injektio pitäisi antaa laskimoon vain sairaalaloissa sen aiheuttaman verenpaineen voimakkaan laskun vuoksi. 20 mg:n annos vähintään kahden minuutin kestoisena laskimoinjektiona voidaan uusia kymmenen minuutin välein, kunnes saavutetaan riittävä vaste.

Kun labetalolia annetaan infuusiona tai injektioina 300 mg:n kumulatiivista labetalolin vuorokausiannosta ei saa ylittää.

##### *Hypotension induktio anestesian aikana*

Labetalolia pitäisi 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 pitää 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 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.

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

Jos labetalolihoiton aikana kehittyy 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 pienennettyin annoksin.

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 ei käytetä 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 mainitut 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 alfa<sub>1</sub>-salpaajilla, ja luokkavaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Leikkaavan silmälääkärin on hyvä tietää, jos potilas käyttää tai on aiemmin käyttänyt alfa<sub>1</sub>-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.

Labetaloli saattaa parenteraalisesti annettuna aiheuttaa hyperkalemiaa munuaisensiirtopotilaille. Kun labetalolia annetaan parenteraalisesti, potilas on 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.
- *Tulehduskipulääkkeet* voivat vähentää labetalolin verenpainetta alentavaa vaikutusta estämällä vasodilatoivien prostaglandiinien syntymistä munuaisissa.
- Labetaloli saattaa pahentaa hypoglykeemisiä kohtauksia ja lisätä niiden määrää diabeetikoilla.
- Käsien värinän lisääntymistä on kuvattu *trisyklisten masennuslääkkeiden* ja labetalolin samanaikaisen käytön yhteydessä.
- Labetaloli saattaa heikentää astman hoidossa käytettävien *beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettien* keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta.
- Labetaloli vaimentaa nitraattien aiheuttamaa reflektorista takykardiaa estämättä kuitenkaan *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 metajodibentsyyliguanidin (MIBG) kertymistä kudoksiin. MIBG-skintigrafiatutkimusten tuloksia pitäisi sen vuoksi tulkita varoen.

#### 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, 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.

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-valmisteen ei oleteta heikentävän suorituskykyä. On kuitenkin huomioitava, että Albetol-valmisteen käyttö saattaa aiheuttaa huimausta tai väsymystä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien 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	Yleinen	Yliherkkyysoireet, lääkekuume, SLE:n (lupus erythematosus disseminatus) kaltaiset oireet, positiivinen tumavasta-ainereaktio
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminnan paheneminen, bradykardia, turvotukset, kammioperäiset rytmihäiriöt, rintakipu, sydämen johtumishäiriöt, eteis-kammiokatkos, klaukkaatio
Verisuonisto	Yleinen	Symptomaattinen ortostaattinen hypotensio ja siihen liittyvä huimaus, Raynaud'n oireyhtymä
	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	Hengitysvaikeus, keuhkoputkien supistuminen, nenän tukkoisuus
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksa-arvojen suureneminen, hepatiitti, keltaisuus
	Hyvin harvinainen	Maksakuolio
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt

Hermosto	Hyvin yleinen	Väsymys, heikotus, huimaus, voimattomuus
	Yleinen	Päänsärky, painajaisunet, unettomuus, depressio, päänahan ja ihon väliaikainen pistely, suun ympäristön turtumus, käsien vapina
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, ripuli, ummetus
	Yleinen	Suun kuivuminen
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt, silmien kuivuminen
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsanlähtövaikeus
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihottuma, kutina, alopecia, kasvojen punoitus
	Harvinainen	Urtikaria, angioedeema, kuume
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskrampit ja pohjekivut, myopatia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Hikoilu
Tutkimukset	Yleinen	Leukopenia, lievä veren sokeripitoisuuden suureneminen, seerumin kreatiniinipitoisuuden väliaikainen suureneminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

## 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 lopetetaan ja potilaan tilaa seurataan 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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoreita ja epäselektiivinen beeta<sub>1</sub>- ja beeta<sub>2</sub>-adrenoreseptoreita salpaava vaikutus. Labetalolin beeta-adrenoreseptoreita salpaava vaikutus on 3–7-kertainen alfa-adrenoreseptorisalpaukseen verrattuna. Labetalolilla on lisäksi osoitettu olevan lievää ISA-vaikutusta beeta<sub>2</sub>-adrenoreseptoreihin, mutta ei beeta<sub>1</sub>- tai alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoreihin. Labetaloli laskee verenpainetta ja vähentää ääreisverenkierron vastusta aiheuttamatta merkittäviä muutoksia sydämen syketiheydessä, minuuttivolyymissa tai iskuilavuudessa.

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 labetalolihoidon aikana. Labetaloli ei vaikuta merkittävästi elimistön rasva-aineenvaihduntaan eikä veren insuliini-, kasvuhormoni- tai prolaktiinipitoisuuksiin, mutta saattaa hieman suurentaa plasman glukoosipitoisuutta.

### 5.2 Farmakokineetiikka

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-alkyyli-glukuronidilla, O-fenyyli-glukuronidilla ja N-glukuronidilla, ei ole merkittävää biologista aktiivisuutta. Labetalolin metaboliitit erittyvät virtsaan (55–60 % annoksesta) ja ulosteisiin (noin 30 % annoksesta). Labetalolin puhdistuma on  $25 \pm 10$  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**

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 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä laimentamaton injektioneste alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

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

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

8525

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.6.1983

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.4.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.2.2018