

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Albetol[®] 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 10 mg labetalolihydrokloridia.

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 pitää seurata annon 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 aloitusannosta. 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 hoidettaessa potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, labetalolin hidastuneen metabolian vuoksi.

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

Jos labetalolihoidon aikana kehittyy oireinen bradykardia, hoito tulee lopettaa.

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 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.

Labetaloli saattaa parenteraalisesti annettuna aiheuttaa hyperkalemiaa munuaisensiirtopotilaille.

Kun labetalolia annetaan parenteraalisesti, potilas on 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 halotaanianestesian yhteydessä saattaa johtaa voimakkaaseen verenpaineen laskuun, sydämen minuuttivolyymiin ja iskuilavuuden pienenemiseen ja sentraalisen laskimopaineen kasvuun.
- Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää labetalolin verenpainetta alentavaa vaikutusta estämällä vasodilatoivien prostaglandiinin 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 beeta₂-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.
- *Fingolimodin* samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa voi voimistaa bradykardisia vaikutuksia, joten sitä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava asianmukaisesti hoitoa aloitettaessa, ainakin yön yli.

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. Nännikivusta ja Raynaud'n oireyhtymän esiintymisestä näanneissä on tehty ilmoituksia (ks. kohta 4.8).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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, < 1/10
Melko harvinainen :	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000
Tuntematon:	Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyysoireet, lääkekuume, SLE:n (<i>lupus erythematosus disseminatus</i>) kaltaiset oireet, positiivinen tumavasta-ainereaktio
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminnan paheneminen, bradykardia, turvotukset, kammioperäiset rytmihäiriöt, rintakipu, sydämen johtumishäiriöt, eteis-kammiokatkos, klaudikaatio
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
	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Nännikipu, Raynaud'n oireyhtymä nänneissä
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 kudosis	Yleinen	Ihottuma, kutina, alopesia, kasvojen punoitus
	Harvinainen	Urtikaria, angioedeema, kuume
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Yleinen	Lihaskrampit ja pohjekivut, myopatia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Hikoilu
Tutkimukset	Yleinen	Leukopenia, lievä veren sokeripitoisuuden suureneminen, seerumin kreatiinipitoisuuden väliaikainen suureneminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

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 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 peritoneaaldialyysillä.

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 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 minuuttivolyymia 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 labetalolihoitoaikana. 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 jakaantumisilavuus on $9,4 \pm 3,4$ l/kg. Alle 5 % labetalolin oraalisesta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Labetalolilla on voimakas maksametabolialla. 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). 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

Laimea kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä laimentamaton injektioneste alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä. 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

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8525

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.6.1983

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Albetol® 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 10 mg labetalolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös eller lätt gulskiftande lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertensiva kriser. För induktion av hypotoni under anestesi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Hypertensiva kriser

Labetalol rekommenderas främst för administrering som infusion.

Infusion: Labetalol kan administreras som infusion med koncentrationen 1 mg/ml. Infusionslösningen tillverkas genom utspädning av Albetol injektionsvätska med fysiologisk koksalt- eller glukoslösning (Natr. chlorid. physiol., Na 0,9 eller Glucos. physiol., G5). Lösningen administreras med infusionshastigheten 1–2 ml/min. tills tillräckligt svar uppnås. En effektiv dos är i allmänhet 50–200 mg. Patientens blodtryck och andningsfunktion ska övervakas under administreringen.

Injektion: En intravenös labetalolinjektion bör ges endast i sjukhusmiljö p.g.a. den kraftiga blodtryckssänkning som injektionen orsakar. En dos på 20 mg administrerad som en intravenös injektion på minst 2 minuter kan upprepas med 10 minuters mellanrum tills ett tillräckligt terapivar uppnås.

Då labetalol ges som infusion eller injektion får en kumulativ dygnsdos på 300 mg labetalol inte överskridas.

Induktion av hypotoni under anestesi

Labetalol ska administreras som injektion och med en initialdos på 30 mg. Vid behov kan ytterligare doser på 5–10 mg ges tills önskat svar har uppnåtts. I samband med halotanestesi är initialdosen av labetalol 20 mg.

Labetaloldosen ska sänkas i samband med kraftigt nedsatt njurfunktion eller leverinsufficiens samt vid behandling av äldre patienter. Vid behandling av hypertension under graviditet bör observeras att toxemi kan vara förenat med nedsatt njur- och leverfunktion, vilket gör att blodtrycket kan fås under kontroll med mindre doser än vanligt. Eftersom effekt och säkerhet vid behandling av barn inte

fastställts, rekommenderas Albetol inte för behandling av barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Astma eller någon annan konstaterad obstruktiv lungsjukdom
- Svår hjärtinsufficiens
- AV-block av grad II eller III
- Kardiogen chock
- Kraftig bradykardi
- Kraftig hypotoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid långtidsbehandling med labetalol har förhöjda leverenzymvärden som tecken på leverskador beskrivits i sällsynta fall. I sådana fall, eller om patientens hud antar en gulskiftande ton, ska labetalolmedicineringsen avbrytas för gott och leverskadans korrigeras till det normala följande upp med hjälp av leverfunktionstest. Särskild försiktighet krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion p.g.a. en långsammare labetalolmetabolism.

Försiktighet ska iaktas då labetalol administreras till patienter med lindrig hjärtinsufficiens, perifer arteriell sjukdom, AV-block av grad I eller nedsatt njurfunktion.

Om symtomatisk bradykardi uppkommer under behandlingen, ska administreringen av labetalol avbrytas.

Labetalol kan dölja symtomen på hypoglykemi, och därför krävs särskild försiktighet vid administrering till patienter med diabetes eller tyreotoxikos.

Patienter med svåra anafylaktiska reaktioner i anamnesen kan reagera kraftigare än förut på upprepad exponering i samband med betablockerande behandling.

En samtidig användning av adrenalin och labetalol kan orsaka bradykardi och hypertension. Om en patient som behandlas med labetalol behöver adrenalin ska detta administreras i mindre doser än vanligt.

Ett abrupt avbrytande av en labetalolbehandling kan förvärra symtomen på kranskärslsjukdom. I det postoperativa skedet efter en öppen hjärtoperation kan patienterna vara känsliga för den betablockerande effekten hos labetalol utan att läkemedlet har någon tydlig inverkan på det perifera motståndet. På grund av detta rekommenderas labetalol inte genast efter en öppen hjärtoperation. Om patienten lider av feokromocytom ska labetalol användas först då tillräcklig alfablockad uppnåtts.

Hudutslag och/eller torra ögon har rapporterats i samband med bruk av medel som blockerar de betaadrenerga receptorerna. Endast få fall har förekommit, och symtomen har i de flesta fall gått över då läkemedelsbehandlingen avslutats. En gradvis utsättning av läkemedlet ska gärna övervägas om ingen annan logisk orsak till symtom av denna typ föreligger.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS, en variant av intraoperativ mios) har observerats i samband med katarakt- och glaukomkirurgi hos en del patienter som behandlats med, eller tidigare hade behandlats med, tamsulosinhydroklorid. Enstaka rapporter av detta slag har också mottagits rörande andra alfa₁-blockerare, och risken för en eventuell läkemedelsklass-effekt kan därför inte uteslutas. Ögonkirurgen ska därför informeras om patienten använder eller tidigare har använt alfa₁-blockerare innan ingreppet utförs.

En behandling med labetalol behöver inte avbrytas före eventuell anestesi, men patienten ska gärna

administreras intravenöst atropin före induktionen. Labetalol kan förstärka den hypotensiva effekten hos halotan.

En behandling med labetalol får inte avbrytas tvärt, särskilt inte hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom.

Parenteralt administrerat labetalol kan orsaka hyperkalemi hos patienter som genomgått njurtransplantation.

Vid parenteral administrering av labetalol ska patienten ligga ned under administreringen och ända tills det ortostatiska blodtrycket inte längre sjunker (1–3 timmar).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

- Labetalol förstärker den hypotensiva effekten hos de flesta blodtryckssänkande läkemedel.
- Parenteral administrering av labetalol i samband med halotananestesi kan ge en kraftig hypotensiv effekt, minskad hjärtminutvolym och slagvolym samt ökat centralt venöst tryck.
- NSAID kan minska den hypotensiva effekten hos labetalol genom en blockad av syntesen av vasodilaterande prostaglandiner i njurarna.
- Labetalol kan förvärra hypoglykemiska episoder och öka förekomsten av dessa hos diabetiker.
- Ökad handtremor har rapporterats vid samtidigt bruk av tricykliska antidepressiva medel och labetalol.
- Labetalol kan försvaga den bronkvidgande effekten hos beta-2-sympatomimetika vid behandling av astma.
- Labetalol dämpar reflektorisk takykardi orsakad av nitrater utan att för den skull minska den hypotensiva effekten hos nitraterna.
- Ett samtidigt bruk av labetalol och antiarytmika (klass I-antiarytmika) kan försvaga hjärtfunktionen och öka förekomsten av rytmrubbningar. Försiktighet bör iaktas vid samtidigt bruk av kalciumantagonister av verapamiltyp.
- Digoxin och neostigmin kan förvärra den bradykardi som orsakas av betablockerande medel.
- Ett samtidigt bruk av labetalol och adrenalin kan orsaka bradykardi och hypertension.
- Cimetidin förhindrar labetalols levermetabolism och ökar på så vis biotillgängligheten av labetalol.
- Glutetimid minskar biotillgängligheten av labetalol genom en ökning av levermetabolismen av labetalol.
- Labetalol har visat sig minska ansamlingen av radioisotoper av metaiodobensylguanidin (MIBG) i vävnaderna. Noggrannhet ska därför iaktas vid tolkning av resultaten från MIBG-scintigrafi.
- Samtidig användning av *fingolimod* och betablockerare kan förstärka bradykardiska effekter. Samtidig användning rekommenderas inte. Om samtidig användning av *fingolimod* och betablockerare är nödvändig, ska patienten observeras på lämpligt sätt åtminstone över natten när behandlingen påbörjas.

4.6 Graviditet och amning

Specifika forskningsdata gällande Albetols säkerhet under graviditet och amning finns inte att tillgå. Labetalol passerar placentabariären och överförs till fostret. Även om prekliniska studier med labetalol inte visat på teratogena effekter, rekommenderas inte ett bruk under den första trimestern av en graviditet, såvida inte nyttan av behandlingen anses överskrida de eventuella riskerna. Labetalol passerar placentan och kan orsaka hypotoni, hypotermi, bradykardi, andningsdepression och hypoglykemi hos nyfödda under de första 24 timmarna. En labetalolmedicinering under pågående graviditet har inte visat sig inverka på förlossningsförloppet.

Labetalol utsöndras i bröstmjolk, och även om effekterna på barn som ammas anses osannolika vid terapeutiska doser, rekommenderas försiktighet.

Smärta i bröstvårtorna och Raynauds fenomen i bröstvårtorna har rapporterats (se avsnitt 4.8).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På basen av den farmakodynamiska profilen och de biverkningar som rapporterats, förväntas Albetol inte försämra prestationsförmågan. Man bör dock observera att Albetol kan orsaka svindel eller trötthet.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras grupperade enligt organsystemklass och förekomsten anges enligt följande konvention:

Mycket vanliga:	≥ 1/10
Vanliga:	≥ 1/100, 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000
Ingen känd frekvens:	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner, läkemedelsfeber, symtom som påminner om SLE (<i>lupus erythematosus disseminatus</i>), positivt resultat för antinukleära antikroppar
Hjärtat	Vanliga	Hjärtinsufficiens, förvärrad hjärtinsufficiens, bradykardi, ödem, ventrikulära arytmier, bröstsmärtor, kardiella retledningsstörningar, AV-block, <i>claudicatio</i>
Blodkärl	Vanliga	Symtomatisk ortostatisk hypotension och svindel, Raynauds syndrom
	Mycket sällsynta	Förvärrade symtom på Raynauds syndrom
		Postural hypotension är vanligast vid bruk av mycket stora doser, om initialdosen är för stor, eller om dosen ökas för snabbt
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Andningssvårigheter, bronkospasmer, nästäppa
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverenzymvärden, hepatit, gulsot
	Mycket sällsynta	Levernekros
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Ejakulationsstörningar, erektionsstörningar
	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Smärta i bröstvårtorna, Raynauds fenomen i bröstvårtorna
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Trötthet, svaghet, svindel, kraftlöshet
	Vanliga	Huvudvärk, mardrömmar, sömnlöshet, depression, tillfälliga stickningar i hud och hårbotten, domningar runt munnen, handtremor
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, dyspepsi, diarré, förstoppning
	Vanliga	Muntorrhet
Ögon	Vanliga	Synstörningar, torra ögon
Njuror och urinvägar	Vanliga	Svårigheter att starta urinering
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, klåda, alopeci, ansiktsrodnad
	Sällsynta	Urtikaria, angioödem, feber

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelkramper och smärtor i vaderna, myopati
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Svettningar
Undersökningar	Vanliga	Leukopeni, lindrigt ökade blodsockervärden, tillfälligt ökad kreatininhalt i serum hos patienter med nedsatt njurfunktion

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Någon specifik information om överdosering med Albetol och dess behandling finns inte att tillgå. Akut letal dos av labetalol för människa är inte känd. De mest sannolika symtomen i samband med en överdos är hypotoni (särskilt ortostatisk hypotension), bradykardi och hjärtinsufficiens. Labetalol kan också orsaka bronkospasmer. Övriga vanliga biverkningar vid en överdosering är illamående, kräkningar, huvudvärk och förändringar i medvetandegraden.

Vid fall av överdosering ska administreringen av Albetol avbrytas och patientens tillstånd övervakas noggrant. Behandlingen är symtomatisk. Patienten ska förbli i liggande läge (på rygg) med upphöjda ben. En intravenös injektion med adrenalin eller en dopamininfusion i enlighet med terapisvar kan vid behov administreras som stöd för blodtrycket. Bradykardin kan lindras med intravenöst atropin. Elimineringen av labetalol kan inte påskyndas i märkbar grad med varken hemodialys eller peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa- och beta-receptorblockerande medel, labetalol

ATC-kod: C07AG01

Labetalol innehar en selektiv alfa₁-adrenoreceptor- och icke-selektiv beta₁- och beta₂-adrenoreceptorblockerande effekt. Beta-antagonisteffekten är 3–7 gånger så stor som alfa-antagonisteffekten. Labetalol har dessutom visat sig inneha en lindrig ISA-effekt på beta₂-adrenoreceptorerna, men inte på beta₁- eller alfa₁-adrenoreceptorerna. Labetalol sänker blodtrycket och minskar det perifera cirkulationsmotståndet utan att orsaka betydande förändringar i hjärtfrekvens, minutvolym eller slagvolym.

Den blodtryckssänkande effekten hos labetalol sätter in inom cirka 2–5 minuter, uppnår maximal effekt på 5–15 minuter, och varar i 2–4 timmar beroende på administrerad dos.

Labetalol minskar den blodtrycksstegring och ökning i hjärtfrekvensen som orsakas av ansträngning. Intravenöst administrerat labetalol sänker blodtrycket och minskar det perifera cirkulationsmotståndet hos patienter med kranskärlssjukdom utan någon betydande inverkan på hjärtats minutvolym eller

fyllnadstrycket i vänster kammare. En intravenös administrering av labetalol i samband med en akut hjärtinfarkt sänker blodtrycket och hjärtats slagfrekvens samt minskar lungartärtrycket och det perifera cirkulationsmotståndet. En långtidsbehandling med labetalol har konstaterats minska massan hos hjärtats vänstra kammare. Labetalol minskar kärlmotståndet även i njurarna. En långtidsbehandling har inte konstaterats försämra den glomerulära filtrationshastigheten eller blodflödet i njurarna. Reninaktiviteten i plasma och utsöndringen av aldosteron i urinen minskar i allmänhet under en behandling med labetalol. Labetalol har ingen betydande inverkan på kroppens fettämnesomsättning eller på halterna av insulin, tillväxthormon eller prolaktin i blodet, men läkemedlet kan ge en lätt ökning av glukoshalten i plasma.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en intravenös administrering av labetalol (1,5 mg/kg) sker elimineringen i två steg: halveringstiden för distributionsfasen är 5,9 minuter och halveringstiden för eliminationsfasen är 4,9 timmar. Cirka 50 % av labetaloldosen binds till proteinerna i plasma. Distributionsvolymen för labetalol uppgår till $9,4 \pm 3,4$ l/kg. Mindre än 5 % av en oralt administrerad labetaloldos utsöndras i oförändrad form i urinen.

Labetalol genomgår en omfattande levermetabolism. De huvudsakliga metaboliterna, O-alkylglukuronid, O-fenylglukuronid och N-glukuronid, innehar ingen betydande biologisk aktivitet. Metaboliterna utsöndras i urin (55–60 % av dosen) och faeces (cirka 30 % av dosen). Clearance för labetalol är 25 ± 10 ml/min hos friska personer, och clearance minskar inte i någon betydande grad hos patienter med njurinsufficiens eller i samband med graviditet. Clearance för labetalol är mindre än vanligt i samband med leverinsufficiens eller en relativt hög ålder.

Labetalol passerar placentan och utsöndras i bröstmjölk. Labetalol passerar dåligt genom blod-hjärnbarriären.

Korrelation mellan läkemedelshalten i plasma och den blodtryckssänkande effekten har påvisats. De individuella variationerna är dock betydande.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Utspädd saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Den utspädda injektionsvätskan ska förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Utspädd Albetol-injektionsvätska kan förvaras vid rumstemperatur i 12 timmar (och i kylskåp i 24 timmar).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 x 5 ml, klar och färglös glasampull med två gröna ringar runt ampullhalsen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Albetol injektionsvätska ska spädas med 0,9 % fysiologisk koksaltlösning eller 5 % glukoslösning före bruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8525

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.6.1983

Datum för den senaste förnyelsen: 7.4.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.10.2023