

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Albetol[®] 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Albetol[®] 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Albetol 100 mg -tabletti sisältää 100 mg labetalolihydrokloridia.

Yksi Albetol 200 mg -tabletti sisältää 200 mg labetalolihydrokloridia.

Apuaineet, jonka vaikutus tunnetaan:

100 mg: 1 tabletti sisältää 49 mg laktoosimonohydraattia.

200 mg: 1 tabletti sisältää 42 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pyöreä, kuperapintainen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre toisella puolella

Albetol 100 mg -tabletin halkaisija on noin 9 mm.

Albetol 200 mg -tabletin halkaisija on noin 10 mm.

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 kliinisen vasteen mukaan. Albetol-tabletteja otetaan pääsääntöisesti kahdesti päivässä.

Kohonneen verenpaineen hoito, kohonneen verenpaineen hoito raskauden aikana

Suosittelava aloitusannos on 100 mg kahdesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa 2–3 päivän välein 100 mg kahdesti päivässä, kunnes kliininen vaste saavutetaan. Useimmissa tutkimuksissa keskimääräinen tehokas annos on ollut 400–800 mg/vrk. Hyvin hoitoresistenteissä ja vaikeissa tilanteissa labetalolin vuorokausiannosta voidaan joutua suurentamaan 1200–2400 mg:aan. Tällöin labetalolin vuorokausiannos kannattaa jakaa osa-annoksiin, jotka otetaan kolmasti vuorokaudessa 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 kohonnuttua verenpainetta hoidettaessa on otettava huomioon, että toksemiaan voi liittyä maksan ja munuaisten vajaatoimintaa, joiden vuoksi korkea verenpaine saattaa olla hallittavissa jo tavallista pienemmillä annoksilla. Kun labetalolilääkitys lopetetaan, se 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 labetalolihoitoa 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 pienennettyinä annoksina.

Labetalolilääkityksen äkillinen lopettaminen saattaa pahentaa sepelvaltimotautien 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.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Albetol 100 mg ja 200 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

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 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 *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 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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.

Imetys

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

Nännikivusta ja Raynaud'n oireyhtymän esiintymisestä närneissä 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

Hoidon alussa esiintyvät haittavaikutukset vähenevät yleensä hoidon jatkuessa.

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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

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.		
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Alakuloisuus
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta

	Harvinainen	Bradykardia
	Hyvin harvinainen	Eteis-kammiokatkos
Verisuonisto	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 valmisteelle altistumisen jälkeen.		
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt
	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Nännikipu, Raynaud'n oireyhtymä näänneissä
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 valmisteeseen käyttöön.		
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Virtsaamisvaikeudet
	Hyvin harvinainen	Virtsaretentio
Iho ja ihonalainen kudος	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 valmisteeseen käyttöön.		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys, letargia
	Hyvin harvinainen	Nilkkaturvotus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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

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 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 ei labetalolin 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

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 erittyi 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 eliminoiduu 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 lääkainepitoisuuden 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 pakkaus koko(pakkauskootti)

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

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

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

05.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Albetol® 100 mg filmdragerade tabletter
Albetol® 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Albetol 100 mg tablett innehåller 100 mg labetalolhydroklorid.
En Albetol 200 mg tablett innehåller 200 mg labetalolhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

100 mg: 1 tablett innehåller 49 mg laktosmonohydrat.

200 mg: 1 tablett innehåller 42 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, konvex och filmdragerad tablett försedd med brytskåra på den ena sidan.

Albetol 100 mg tabletten har en diameter på cirka 9 mm.

Albetol 200 mg tabletten har en diameter på cirka 10 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni. Behandling av graviditetsrelaterad hypertoni. Behandling av symtom på *angina pectoris* i samband med hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen bestäms individuellt på basen av kliniskt svar. Albetol-tabletterna tas i allmänhet två gånger dagligen.

Behandling av hypertoni, graviditetsrelaterad hypertoni

Rekommenderad startdos är 100 mg två gånger dagligen i samband med måltid. Dosen kan vid behov ökas med intervaller på 2–3 dagar med 100 mg två gånger dagligen tills kliniskt svar uppnås. I de flesta studier har den genomsnittliga effektiva dosen varit 400–800 mg/dygn. I mycket behandlingsresistenta och svåra fall kan en dosökning på upp till 1 200–2 400 mg per dygn krävas. I dessa fall rekommenderas deldoser fördelade på tre doseringstillfällen per dag för att minska förekomsten av biverkningar.

Vid behandling av hypertoni hos äldre ska startdosen vara lägre: 50 mg labetalol två gånger per dag. Labetaloldosen ska sänkas i samband med kraftigt nedsatt njurfunktion eller leverinsufficiens. Vid behandling av hypertoni 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. Då en medicinering med labetalol avslutas, ska detta göras gradvis inom loppet av 1–2 veckor.

Behandling av symtom på angina pectoris i samband med hypertoni

För att undvika en alltför kraftig hypotoni ska behandlingen inledas med en liten dos på 50 mg 2–3 gånger per dag. Underhållsdosen är vanligen 200–400 mg/dygn fördelat på två eller tre deldoser.

Pediatrik population

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 labetalolmedicineringen avbrytas för gott och leverskadans korrigerad till det normala följas upp med hjälp av leverfunktionstest. Särskild försiktighet krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion p.g.a. en långsammare labetalolmetabolism. En dosminskning kan krävas (se Dosering och administreringssätt, Farmakokinetiska egenskaper)

Försiktighet ska iakttas 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 hypertoni. 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 alfablokad 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, tamsulosin. Enstaka rapporter av detta slag har också mottagits rörande andra alfa₁-blockerare, och risken för en eventuell läkemedelsklasseffekt kan därför inte uteslutas. Ögonkirurgen ska därför helst informeras före ingreppet om aktuell eller tidigare användning av alfa₁-blockerare.

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.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Albetol 100 mg och 200 mg filmdragerade tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 hypertoni.
- *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 metajodobensylguanidin (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 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Specifika forskningsdata gällande Albetols säkerhet under graviditet och amning finns inte att tillgå. Labetalol passerar placentabarriären 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.

Amning

Labetalol utsöndras i bröstmjölk, 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

De biverkningar som förekommer vid behandlingsstart minskar i allmänhet med fortsatt behandling.

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	Mycket vanliga	Positivt resultat för antinukleära antikroppar utan därtillhörande sjukdom
	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner, läkemedelsfeber
Rapporterade överkänslighetsreaktioner utgörs av hudrodnad (inklusive övergående likenoida utslag), klåda, andnöd samt i mycket sällsynta fall angioödem.		
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Nedstämdhet
Hjärtat	Vanliga	Hjärtinsufficiens
	Sällsynta	Bradykardi
	Mycket sällsynta	AV-block
Blodkärl	Vanliga	Postural hypotoni
	Mycket sällsynta	Förvärrade symtom på Raynauds syndrom
Postural hypotoni är vanligast vid bruk av mycket stora doser, om initialdosen är för stor, eller om dosen ökas för snabbt		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Nästäppa
	Mindre vanliga	Bronkospasmer
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverenzymvärden
	Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, levernekros
Tecknen och symtomen på leverpåverkan efter exponering för detta läkemedel är i allmänhet övergående.		

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	Vanliga	Svindel, huvudvärk, stickningar i hårbotten ("scalp tingling")
	Mycket sällsynta	Tremor vid behandling av patienter med graviditetsrelaterad hypertoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Kräkningar, epigastrisk smärta
Ögon	Vanliga	Dimsyn
	Mindre vanliga	Ögonirritation
Dimsyn och ögonirritation har rapporterats, men förekomsten av dessa har inte alltid kunnat förknippas med bruket av detta läkemedel.		
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urineringssvårigheter
	Mycket sällsynta	Urinretention
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Kramper i vaderna
	Mycket sällsynta	Toxisk myopati, SLE
Kramper i vaderna har rapporterats, men förekomsten har inte alltid kunnat förknippas med bruket av detta läkemedel		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, letargi
	Mycket sällsynta	Svullna vrister

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 labetalol 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 terapivard 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 α_1 -adrenoreceptor- och icke-selektiv β_1 - och β_2 -adrenoreceptorblockerande effekt. Beta-antagonisteffekten är 3–7 gånger så stor som alfa-antagonisteffekten. Labetalol har dessutom visat sig inneha en lindrig ISA-effekt på β_2 -adrenoreceptorerna, men inte på β_1 - eller α_1 -adrenoreceptorerna. Labetalol sänker blodtrycket och minskar det perifera cirkulationsmotståndet utan att orsaka betydande förändringar i hjärtfrekvens, minutvolym eller slagvolym.

Den blodtryckssänkande effekten av labetalol sätter in inom cirka 1-2 timmar efter peroral administrering, och den varar i 8–12 timmar beroende på administrerad dos. Full effekt av en viss blodtryckssänkande dos uppnås i allmänhet inom 1–3 dagar vid oral administrering av labetalol två gånger dagligen.

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 kranskärslsjukdom 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

Cirka 90–100 % av en oral labetaloldos absorberas snabbt ur magtarmkanalen. Labetalol genomgår avsevärd förstapassagemetabolism i levern och de gastrointestinala slemhinnorna. Biotillgängligheten varierar kraftigt mellan patienterna (11–86 %) och är i medeltal 25 %. Då labetalol tas i samband med måltid förbättras biotillgängligheten. Biotillgängligheten är ökad i samband med leverinsufficiens och hos äldre patienter. Vid oral dosering uppnås maximal koncentration i plasma inom 1–2 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). Labetalol elimineras i två steg med en halveringstid i distributionsfasen på cirka 6–44 minuter och en halveringstid i elimineringsfasen på $4,9 \pm 2,0$ timmar. 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

Tablettkärna: laktosmonohydrat, majsstärkelse, gelatin, natriumstärkelseglykolat, talk, magnesiumstearat.

Filmdragering: hypromellos, makrogol 6000, titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter i plastburk av HDPE med avrivbart lock av LDPE.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion. 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

Albetol 100 mg tablett: 8526
Albetol 200 mg tablett: 8527

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