

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) sairaalaooloissa.

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>Infusio 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 30 minuutin välein, 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
 - Sinussolmukkeen vajaatoiminta
 - Hoitamaton feokromosytooma

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksasairaus

Maksasairauksissa on noudatettava varovaisuutta. Labetalolihoitoon liittyneistä vaikeista heptosellulaarisista 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-adrenoreseptorisaalpaajilla 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-adrenoreseptorisaalpaajien 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 allergeenien 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

Beta-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 supistumiskyky 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, sydäninfarktin 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 verivolyymia 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 bolusinjektioon tai infuusion avulla, on ylläpitohoito on korvattava labetalolitableteilla kahdesti vuorokaudessa annettavalla 100 mg:n aloitusannoksella. Labetaloli-injektioita on ilman haittavaikutuksia 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 (tulehduskipuläkkeiden) 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

fluorosoivien aineiden, ml. katekolamiinien analysointia.

Virtsassa olevat labetalolin metaboliitit saattavat aikaansaada virtsan katekolamiinien, metanefriinin, normetanefriinin ja vanillyylimantelihapon (VMA) vääriä kohonneita arvoja, kun mittausta 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 varotoimet).

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 pölevä sydämen vajaatoiminta. Digitaalisglykosidien 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 lääkettä, 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 tärkeätä lopettaa klonidiini asteittain ja aloittaa beetasalpaajahoito 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 trisyklisten masennuslääkkeiden vaikutusta. Trisyklisten masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä vapinan ilmaantuvuutta.

Labetaloli saattaa voimistaa haihtuvien anesteettien hypotensiivista 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 synnynnäisten 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 myöhäisemmässä 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.

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

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 $< 1/10,000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

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
	Tuntematon	Nännikipu, Raynaud'n oireyhtymä näanneissä

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 suosituksen mukaista, jos sellainen on saatavissa.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamikka

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

Vaikutusmekanismi

Labetaloli alentaa verenpainetta estämällä perifeerisiä arteriolarisia 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;
injektioneiteisiin käytettävä vesi;
natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo (pH:n säätöä varten).

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Pakkaus sisältäen 5 x 20 ml (lasiampulli).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Labetaloli voidaan laimentaa vain yhteensopivien laskimoinfuusioneiteiden kanssa aseptisissä olosuhteissa.

Labetaloli-injektioneite on yhteensopiva seuraavien laskimoinfuusioneiteiden kanssa:

- 5 % (50 mg/ml) glukoosi.
- 0,18 % (1,8 mg/ml) natriumkloridi ja 4 % (40 mg/ml) glukoosi.
- 0,3 % (3 mg/ml) kaliumkloridi ja 5 % (50 mg/ml) glukoosi.
- 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

5.5.2017 / 2.11.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ
21.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Labetalol S.A.L.F. 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 5 mg labetalolhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml innehåller 49,5 mg glukosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Labetalol S.A.L.F är en klar, färglös lösning och levereras i en klar glasampull.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Svår hypertoni, inklusive svår graviditetsrelaterad hypertoni när det är nödvändigt att snabbt uppnå kontroll på blodtrycket.
- Kan användas för att uppnå kontrollerad hypotoni under narkos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Labetalol för injektion är avsett för intravenös användning hos patienter inlagda på sjukhus.

Populationer

Vuxna

Indikation	Dosering
Svår hypertoni	<p><u>Bolusinjektion:</u> Om det är nödvändigt att sänka blodtrycket snabbt ska en dos på 50 mg ges genom intravenös injektion (under 1 minut) och, om nödvändigt, upprepas med 5-minutersintervaller tills ett tillfredsställande svar erhålls. Totaldosen får inte överstiga 200 mg.</p> <p>Maximal effekt uppnås vanligtvis inom 5 minuter och effekten varar i ungefär 6 timmar men kan vara så länge som 18 timmar.</p>

	<p><u>Intravenös infusion:</u></p> <p>En lösning med labetalol 1 mg/ml bör användas, dvs. innehållet i två 20 ml ampuller (200 mg) utspätt till 200 ml med de kompatibla infusionsvätskor för intravenöst bruk som anges i avsnitt 6.6.</p> <p>Infusionshastigheten ska vanligtvis vara omkring 160 mg/h men den kan justeras baserat på svaret och enligt läkarens bedömning. Den effektiva dosen är vanligtvis 50 till 200 mg men infusionen ska fortsätta tills ett tillfredsställande svar erhålls och högre doser kan behövas, särskilt hos patienter med feokromocytom.</p> <p>Vid svår graviditetsrelaterad hypertoni ska en långsammare och ökande infusionstakt användas. Infusionstakten ska starta på 20 mg/h och sedan dubblas var 30:e minut tills ett tillfredsställande svar erhålls eller en dosering på 160 mg/h uppnåts.</p>
Uppnå kontrollerad hypotoni under narkos.	<p>För att uppnå kontrollerad hypotoni under narkos är den rekommenderade startdosen av labetalol för injektion 10 till 20 mg intravenöst beroende på patientens ålder och tillstånd.</p> <p>Om tillfredsställande hypotoni inte uppnås efter 5 min kan ökning med 5 till 10 mg ges tills den önskade blodtrycksnivån uppnås.</p> <p>Hypotonin efter 20 till 25 mg labetalol varar i genomsnitt i 50 minuter.</p>
Hypertoni av andra orsaker	<p>Infundera med en takt på 120–160 mg/h tills ett tillfredsställande svar erhålls och stoppa sedan infusionen. Den effektiva dosen är vanligtvis 50 till 200 mg men högre doser kan behövas, särskilt hos patienter med feokromocytom.</p>

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt för labetalol för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

Patienterna ska alltid ges läkemedlet i ryggläge eller liggandes på vänster sida.

Undvik att resa patienten till upprätt läge inom 3 timmar efter intravenös administrering av labetalol eftersom kraftig postural hypotoni kan inträffa.

4.3 Kontraindikationer

- Labetalol S.A.L.F. är kontraindicerat för patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Icke-selektiva betablockerare ska inte användas hos patienter med astma eller anamnes på obstruktiv luftvägssjukdom
- Labetalol S.A.L.F. är kontraindicerat vid andra eller tredje gradens hjärtblock (såvida inte pacemaker finns in situ), kardiogen chock och andra tillstånd förknippade med svår och långvarig hypotoni eller svår bradykardi.
- Okompenserad hjärtsvikt
- Instabil/okontrollerad hjärtinsufficiens
- Sjuk sinusknuta, inklusive sinoatrialt block, såvida inte en pacemaker finns in situ.

- Prinzmetals angina
- Sinusknutedysfunktion
- Obehandlat feokromocytom

4.4 Varningar och försiktighet

Leversjukdom

Försiktighet måste iakttagas vid leversjukdom. Mycket sällsynta rapporter om svår hepatocellulär skada vid labetalolbehandling har förekommit. Leverskadan är vanligen reversibel och har inträffat både efter korttids- och långtidsbehandling. Levernekros, i vissa fall med dödlig utgång har dock rapporterats. Laboratorieundersökningar ska göras vid första tecken eller symptom på leverdysfunktion. Om laboratorieresultat visar på leverskada eller om patienten har tecken på gulsot ska labetalolbehandlingen avbrytas och inte återupptas.

Särskild försiktighet ska iakttagas när labetalol används till patienter med nedsatt leverfunktion eftersom dessa metaboliserar labetalol långsammare än patienter utan nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttagas när labetalol används för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR = 15–29 ml/min/1,73 m²).

Perifer kärlsjukdom

Labetalol ska användas med försiktighet till patienter med perifer vaskulär sjukdom eftersom deras symptom kan förvärras. Försiktighet tillråds vid patienter med perifer artärsjukdom (Raynauds syndrom, claudicatio intermittens) eftersom labetalol kan förvärra deras symptom. Alfa-blockerare kan motverka den önskade effekten av betablockerare.

Symptomatisk bradykardi

Om patienten utvecklar symptomatisk bradykardi ska labetaloldosen minskas.

Första gradens atrioventrikulärt block

Med tanke på den negativa effekten av beta-adrenoreceptorblockerande läkemedel på den atrioventrikulära överledningstiden ska labetalol administreras med försiktighet till patienter med första gradens atrioventrikulärt block.

Diabetes mellitus

Försiktighet ska iakttagas vid okontrollerad eller svårkontrollerad diabetes mellitus. Liksom med andra beta-adrenoreceptorblockerande läkemedel kan labetalol dölja symptomen på hypoglykemi (takykardi och tremor) hos patienter med diabetes. Den hypoglykemiska effekten av insulin och orala hypoglykemiska medel kan förstärkas av betablockerare.

Labetalol S.A.L.F. innehåller 49,5 mg glukosmonohydrat/ml. Detta ska beaktas vid behandling av patienter med diabetes mellitus.

Tyreotoxikos

Betablockerare kan dölja symptomen på tyreotoxikos men sköldkörtelfunktionen förändras inte.

Överkänslighet mot betablockerare

Risk för anafylaktisk reaktion: När patienter med en anamnes med svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener använder betablockerare kan de bli mer reaktiva för upprepad provokation, oavsett om den sker oavsiktligt, diagnostiskt eller i behandlingssyfte. Dessa patienter svarar eventuellt inte

på de vanliga doserna eppinefrin som används för att behandla en allergisk reaktion.

Adrenalin

Om patienter som får labetalol behöver adrenalinbehandling ska en reducerad adrenalin dos användas eftersom samtidig administrering av labetalol och adrenalin kan medföra bradykardi och hypertoni (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Vid kraftigt förhöjd halt adrenalin i blodet som vid feokromocytom kan labetalol orsaka en paradoxal blodtryckshöjning.

Hudutslag och/eller torra ögon

Hudutslag och/eller torra ögon i samband med användning av beta-adrenoreceptorblockerande läkemedel har rapporterats. Den rapporterade förekomsten är liten och i de flesta fall klingade symptomen av när behandlingen sattes ut. Gradvist utsättande av läkemedlet ska övervägas om en sådan reaktion inte kan förklaras på annat sätt.

Intraoperativ Floppy Iris Syndrome

Uppkomsten av syndromet Intraoperativ Floppy Iris Syndrome (IFIS, en variant av intraoperativ mios) har observerats i samband med kataraktkirurgi hos en del patienter som behandlas med eller tidigare har behandlats med tamsulosin. Enstaka rapporter har också mottagits rörande andra alfa-1-blockerare och risken för läkemedelsklass-effekt kan inte uteslutas. Eftersom IFIS kan medföra ökad förekomst av komplikationer vid kataraktoperation ska ögonkirurgen informeras före ingreppet om aktuell eller tidigare användning av alfa-1-blockerare.

Hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarfunktion

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter som lider av hjärtsvikt eller nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion. Labetalol är kontraindicerat vid okontrollerad hjärtsvikt men kan användas med försiktighet till patienter som är välinställda och symptomfria. Hjärtsvikt ska kontrolleras med adekvat behandling innan labetalol används.

Användning av betablockerare innebär en ökad risk för inducering av eller förvärrad hjärtsvikt eller obstruktiv lungsjukdom. Vid hjärtsvikt ska hjärtmuskelnns sammandragningsförmåga upprätthållas och svikten kompenseras. Patienter med reducerad sammandragningsförmåga, särskilt äldre, ska övervakas regelbundet med avseende på uppkommande hjärtsvikt.

Det rekommenderas med eftertryck att behandling med labetalolhydroklorid S.A.L.F. inte avbryts abrupt, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och patienter med angina pectoris (risk för förvärrad angina, hjärtinfarkt och ventrikelflimmer).

Inhalerade anestetika

Försiktighet ska iaktas vid samtidig behandling med inhalerade anestetika (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner). Behandling med labetalol behöver inte avbrytas före anestesi men patienten bör få atropin intravenöst innan anestesibehandlingen påbörjas. Labetalol kan förstärka de hypotensiva effekterna av flyktiga anestetika.

Metabolisk acidosis och feokromocytom

Försiktighet ska iaktas vid metabolisk acidosis och feokromocytom. Hos patienter med feokromocytom ska labetalol endast administreras efter att adekvat alfablockad uppnåtts.

Kalciumantagonister

Försiktighet ska iakttas om labetalol används samtidigt som kalciumantagonister, särskilt "kalciumflödeshämmare" som påverkar sammandragningsförmågan och AV-överledningen negativt.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av adrenalin, verapamil eller klass 1-antiarytmika (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Betablockerare har negativ inotrop effekt men påverkar inte den positiva inotropa effekten av digitalis.

Plötslig blödning

Under narkos kan labetalol maskera de kompenserande fysiologiska svaren vid plötslig blödning (takykardi och vasokonstriktion). Blodförlust och den upprätthållna blodvolymen måste därför övervakas noga.

Administrering

Övervakning av blodtrycket och hjärtfrekvensen efter injiceringen och under infusionen rekommenderas. De flesta patienterna får en liten sänkning av hjärtfrekvensen. Allvarlig bradykardi är ovanligt men kan kontrolleras genom att injicera atropin, 1 till 2 mg intravenöst.

Andningsfunktionen ska övervakas, särskilt hos patienter med känd nedsatt funktion. När blodtrycket har sänkts till en adekvat nivå genom bolusinjektion eller infusion ska behandlingen ersättas med underhållsterapi med labetaloltabletter med en startdos på 100 mg två gånger om dagen.

Labetalol för injektion har administrerats till patienter med okontrollerad hypertoni som redan får med andra blodtryckssänkande medel, inklusive betablockerare, utan biverkningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den hypotensiva effekten av labetalol kan reduceras när det används i kombination med prostaglandinsynteshämmare (NSAID). Dosjusteringar kan därför behöva göras. Ytterligare interaktioner kan inträffa med andra blodtryckssänkande medel.

Labetalol fluorescerar i alkaliska lösningar med en excitationståglängd på 334 nanometer och en fluorescensståglängd på 412 nanometer och kan därför interagera med analyser av vissa fluorescerande substanser, inklusive katekolaminer.

Förekomsten av labetalolmetaboliter i urinen kan visa på falskt förhöjda nivåer eller urinkatekolaminer, metanefrin, normetanefrin och vanillylmandelsyra när dessa mäts med fluorimetriska eller fotometriska metoder. När patienter med misstänkt feokromocytom och som behandlas med labetalolhydroklorid screenas bör en specifik metod som till exempel högupplösande vätskekromatografi med fastfasextraktion användas för bestämning av katekolaminnivåer.

Labetalol har visats reducera upptaget av radioisotoper av metajodbernsylguanidin (metaiodobenzylguanidine, MIBG).

Noggrannhet ska därför iakttas vid tolkning av resultaten från MIBG-scintigrafi.

Samtidig administrering av labetalol och adrenalin kan medföra bradykardi och hypertoni (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Försiktighet ska iakttas om labetalol används samtidigt som antingen klass I-antiarytmika eller kalciumantagonister av typen verapamil.

Förhöjd risk för myokarddepression i kombination med klass I- antiarytmika (t.ex. disopyramid och kinidin) och amiodaron (klass II-antiarytmika).

Risk för uttalad bradykardi och hypotoni i kombination med kalciumantagonister med negativ inotrop effekt (t.ex. verapamil, diltiazem), särskilt för patienter med nedsatt ventrikulär funktion och/eller störningar i överledningen. Vid övergång från en kalciumantagonist till en betablockerare eller vice versa ska ny intravenös behandling inte sättas in förrän minst 48 timmar efter att den föregående behandlingen satts ut.

Samtidig behandling med kalciumantagonister som är dihydropyridinderivat (t.ex. nifedipin) kan öka risken för hypotoni och kan medföra hjärtsvikt hos patienter med latent hjärtinsufficiens. Digitalisglykosider i kombination med betablockerare kan förlänga den atrioventrikulära överledningstiden. Labetalol kan förstärka digoxinets effekt när det gäller att reducera ventrikulär frekvens.

Betablockerare, särskilt icke-selektiva betablockerare, kan öka risken för hypoglykemi hos patienter med diabetes och dölja symptomen på hypoglykemi, t.ex. takykardi och tremor, samt fördröja normaliseringen av blodsockret efter insulininducerad hypoglykemi. Dosjusteringar av orala läkemedel mot diabetes och insulin kan behöva göras.

Försiktighet ska iakttas i samband med allmän anestesi till patienter som använder betablockerare. Betablockerare minskar risken för arytmier under anestesi men kan medföra sänkning av reflektorisk takykardi och öka risken för hypotoni under anestesi. Ett medel med så låg negativ inotrop effekt som möjligt ska användas för anestesi. Hjärtfunktionen måste övervakas noggrant och bradykardi på grund av vagal dominans ska korrigeras med intravenös administrering av atropin, 1–2 mg intravenöst (utsättning före kirurgi, se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt).

När det gäller utsättning av betablockerare och klonidin hos patienter som använder bägge medlen måste gradvis utsättning av betablockeraren göras flera dagar innan klonidin sätts ut. Skälet är att minska den potentiellt återkommande hypertensiva krisen som är en följd av att klonidin sätts ut. När man byter från klonidin till en betablockerare är det därför viktigt att sätta ut klonidin gradvis och påbörja behandlingen med betablockerare flera dagar efter det att klonidin har satts ut.

Samtidig behandling med kolinesterashämmare kan öka risken för bradykardi.

Samtidig behandling med stimulerande adrenergika, t.ex. fenyylpropanolamin och adrenalin, kan öka risken för förhöjt blodtryck medan samtidig behandling med betastimulerande adrenergika resulterar i en ömsesidigt reducerad effekt (antidoteffekt).

Samtidig användning av ergotaminderivat kan öka risken för vasospastiska reaktioner hos en del patienter.

Labetalol har visats öka biotillgängligheten för imipramin med mer än 50 % beroende på hämningen av dess 2-hydroxylering.

Labetalol i kombination med imipramin kan öka effekten av imipramin. Samtidig användning av tricykliska antidepressiva medel kan öka förekomsten av tremor.

Labetalol kan förstärka den hypotensiva effekten hos lättflyktiga anestetika.

Förstärkt blodtryckssänkning kan förekomma vid samtidig användning av t.ex. nitrater,

antipsykotiska medel (fentiazinderivat som till exempel kloropromazin) och andra antipsykotiska och antidepressiva medel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Utifrån erfarenheten av graviditet hos människa förväntas inte labetalol öka risken för medfödda missbildningar. Studier på djur tyder inte på teratogenicitet. Toxiska effekter på fosterutvecklingen har dock noterats (se avsnitt 5.3). Beroende på den farmakologiska verkningsmekanismen för alfa- och betaadrenoblockad och när dessa används under den senare delen av graviditeten bör biverkningar för fostret och det nyfödda barnet beaktas (bradykardi, hypotoni, andningsdepression och hypoglykemi) då labetalol passerar placentabarriären. Noggrann övervakning krävs under 24 - 48 timmer efter födseln. Betablockerare kan minska blodflödet i uterus.

Labetalol ska endast användas under graviditet om fördelarna för modern uppväger riskerna för fostret.

Amning

Labetalol utsöndras i bröstmjölk i små mängder (ungefär 0,004 - 0,07 % av moderns dos). Inga biverkningar har hittills rapporterats. Försiktighet ska iaktas när labetalol administreras till ammande kvinnor.

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

Fertilitet

Det finns inga uppgifter från människa om eventuella effekter av labetalol på fertilitet. Icke kliniska uppgifter anses vara otillräckliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som observerats med labetalol för injektion och som samlats in från rapporter efter godkännande för försäljning omfattar: hjärtsvikt, postural hypotoni, överkänslighet, läkemedelsorsakad feber, förhöjda leverfunktionsvärden, nästäppa och erektil dysfunktion.

Tabulerad förteckning över biverkningar

Följande konvention har använts för att klassificera frekvensen:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$ och $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar som anges med # är vanligen övergående och inträffar under de första veckorna med behandlingen.

Organsystem	Biverkningar
-------------	--------------

Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, läkemedelsorsakad feber
Hjärtat	Vanliga	Hjärtsvikt
	Sällsynta	Bradykardi
	Mycket sällsynta	Hjärtblock
Blodkärl	Vanliga	# Postural hypotoni
	Mycket sällsynta	Förvärrade symptom på Raynauds syndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	# Nästäppa
	Mindre vanliga	Bronkospasm
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverfunktionsvärden
	Mycket sällsynta	Hepatit, hepatocellulär gulsot, kolestatisk gulsot, levernekros
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion
	Ingen känd frekvens	Smärta i bröstvårtorna, Raynauds fenomen i bröstvårtorna

Beskrivning av vissa biverkningar:

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner som rapporterats innefattar utslag, pruritus, dyspné och, i mycket sällsynta fall, läkemedelsorsakad feber och angioödem.

Blodkärl

Uttalad postural hypotoni kan inträffa om patienter tillåts inta upprätt läge inom 3 tim efter att ha fått labetalolinjektion.

Lever och gallvägar

Tecken och symptom på störningar i lever och gallvägar är vanligen reversibla vid utsättning av läkemedlet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

I Finland:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

I Sverige:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom och tecken:

Betydande kardiovaskulära effekter kan förväntas, t.ex. omfattande postural hypotoni och i vissa fall bradykardi.

Njursvikt med oliguri har rapporterats efter massiv överdosering av per oralt givet labetalol. I ett fall kan användningen av dopamin för att öka blodtrycket ha förvärrat njursvikten.

Behandling:

Patienterna ska placeras i ryggläge med upphöjda ben.

Parenteral behandling med adrenerga/antikolinerga läkemedel ska administreras efter behov för att förbättra cirkulationen.

Hemodialys avlägsnar mindre än 1 % labetalolhydroklorid ur blodomloppet.

Fortsatt handhavande ska ske på klinisk indikation eller enligt rekommendation från giftinformationscentralen, om tillgänglig.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa- och betareceptorblockerande medel, ATC-kod: C07AG01

Verkningsmekanism

Labetalol sänker blodtrycket genom att blockera alfaadrenoreceptorer i perifera arterioler och därmed sänka det perifera motståndet och skyddar med samtidigt en betablockad hjärtat mot det reflektoriska sympatikuspådrag som annars skulle uppstå.

Farmakodynamiska effekter

Hjärtminutvolymen reduceras inte signifikant i vila eller efter måttlig ansträngning. Ökningen av det systoliska blodtrycket under ansträngning blir mindre men motsvarande förändringar av det diastoliska trycket är väsentligen normala. Alla dessa effekter kan förväntas vara till nytta för patienter med hypertoni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik

Labetalol består kemiskt av fyra stereoisomerer med olika farmakodynamiska effekter.

Distribution

Ungefär 50 % av mängden labetalol i blodet är proteinbundet. Endast försumbara mängder av labetalol har passerat blod-hjärnbarriären i studier på djur. Labetalol passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjölk.

Metabolism

Labetalol metaboliseras huvudsakligen genom konjugation till inaktiva glukuronidmetaboliter.

Eliminering

Glukuronidmetaboliterna utsöndras både i urin och via gallan till faeces. Mindre än 5 % av labetaloldosen utsöndras oförändrad i urin och galla. Halveringstiden för labetalol i plasma är

ungefär 4 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Labetalol genomgår en signifikant men varierande första passagens metabolism när det ges per oralt. I en studie med 10 patienter med histologiskt påvisad cirros ökade exponeringen för peroralt labetalol cirka tre gånger jämfört med den friska kontrollgruppen. Individuella variationer hos både patienter och kontrollgruppen var stora (cirka 2,5 gånger). Patienter med nedsatt leverfunktion kan behöva ges lägre orala doser labetalol (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt och avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogena, mutagena och teratogena effekter

Det sågs inga tecken på mutagen potential i undersökningar *in vitro* och *in vivo*.

Labetalol visade inga tecken på karcinogenicitet i långtidsstudier på möss och råttor. Ingen teratogenicitet har observerats hos råttor och kaniner vid orala doser på 6 respektive 4 gånger den högsta rekommenderade dosen för människa. Ökade fosterresorption kunde ses hos båda arterna vid doser som närmar sig de maximala rekommenderade doserna för humant bruk. I en teratologistudie som utfördes med labetalol på kanin med intravenösa doser upp till 1,7 gånger den maximala rekommenderade dosen för humant bruk gav inget bevis för läkemedelsrelaterade skador på fostret.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

glukosmonohydrat
dinatriumedetat
vatten för injektionsvätskor;
natriumhydroxid och saltsyra (för justering av pH-värdet).

6.2 Inkompatibiliteter

Labetalol för injektion har visats vara inkompatibelt med natriumbikarbonat för injektion BP 4,2 % W/V

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos produkten i öppnad förpackning har påvisats för 24 timmar vid 25 °C, 30 °C och 40 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omgående. Om inte produkten används omgående är användaren ansvarig för produktens tillstånd före användning och förvaringstiden i öppnad förpackning, vilken normalt sett inte bör överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning á 5 x 20 ml (glasampull)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Labetalol får endast spädas med kompatibla vätskor för intravenös infusion under sterila förhållanden.

Labetalol för injektion är kompatibelt med följande infusionsvätskor, lösningar för intravenöst bruk:

- 5 % (50 mg/ml) glukos.
- 0,18 % (1,8 mg/ml) natriumklorid och 4 % (40 mg/ml) glukos.
- 0,3 % (3 mg/ml) kaliumklorid och 5 % (50 mg/ml) glukos.
- Ringerlaktat för infusion.
- 0,9 % natriumklorid.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33662

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

5.5.2017 / 2.11.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-21