

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CLORHIDRATO DE LABETALOL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución inyectable IV
<b>Fortaleza:</b>	5 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 ampulas de vidrio ambar con 4 mL cada una. Estuche 1 bulbo de vidrio ambar con 20 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD., Mumbai, India.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	DIVINE LABORATORIES PVT. LTD., Gujarat, India. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-24-055-C07
<b>Fecha de Inscripción:</b>	24 de diciembre de 2024
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Clorhidrato de labetalol	5,0 mg
Metilparabeno	0,80 mg
Propilparabeno	0,10 mg
Dextrosa anhidra	
Edetato disódico	
Metilparabeno	
Propilparabeno	
Hidróxido de sodio	
Ácido cítrico monohidratado	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Se indica para el tratamiento de:

Hipertensión grave, incluyendo la del embarazo, cuando sea esencial un rápido control de la presión arterial.

Anestesia, cuando está indicada una técnica hipotensora.

Episodios hipertensivos tras infarto agudo de miocardio.

### Contraindicaciones:

Shock cardiogénico.

Insuficiencia cardíaca incipiente, descontrolada o rebelde a los digitálicos.

Síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueo sinusal)

Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado.

Angina de Prinzmetal.

Historia de sibilancias o asma.

Feocromocitoma sin tratar.

Acidosis metabólica.

Bradycardia (< 45 a 50 bpm).

Hipotensión.

Hipersensibilidad al labetalol.

Trastornos circulatorios periféricos severos.

Está contraindicado para controlar episodios hipertensivos, tras infarto agudo de miocardio, cuando existe vasoconstricción periférica que sugiere bajo gasto cardíaco.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se han reportado erupciones cutáneas y/o ojos secos asociados con el uso de  $\beta$ -bloqueadores. La incidencia reportada es pequeña y en la mayoría de los casos los síntomas han desaparecido cuando se interrumpió el tratamiento. Debe considerarse la reducción paulatina del medicamento si cualquier reacción no se explica de otra manera.

Se ha observado la ocurrencia de iris laxo intraoperatorio durante cirugías de cataratas en algunos pacientes que fueron tratados con tamsulosina. También fue reportado este síndrome cuando se han usado otros alfa-1-bloqueadores y no se ha excluido la posibilidad de este tipo de efecto. Debido a que el Síndrome de iris laxo intraoperatorio puede conducir a una alta probabilidad de complicaciones durante la cirugía de cataratas, el oftalmólogo necesita ser informado si se usa actualmente o se ha usado en el pasado algún alfa-1-bloqueador.

Se han descrito algunos casos raros de lesión hepatocelular grave con el tratamiento con labetalol. La lesión hepática es generalmente reversible y ha sucedido tanto tras tratamiento a corto plazo, como a largo plazo. Deberán realizarse las pruebas analíticas adecuadas al primer signo o síntoma de disfunción hepática. Si hubiera evidencia analítica de lesión hepática o si el paciente presentara ictericia, deberá suspenderse y no reiniciarse la terapia con labetalol.

Debido a los efectos inotrópicos negativos, en aquellos pacientes con reserva cardíaca pobre e insuficiencia cardíaca, debe tenerse cuidado especial y controlarse antes de iniciar el tratamiento con labetalol.

Los pacientes, especialmente aquellos con enfermedad cardiovascular isquémica, no deben interrumpir abruptamente el tratamiento con labetalol. Debe reducirse la dosis gradualmente, en alrededor de 1 o 2 semanas, si es necesario, al mismo tiempo del comienzo del tratamiento de reemplazo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris. Además, pueden desarrollarse hipertensión y arritmias.

No es necesario discontinuar el tratamiento con labetalol en pacientes que requieren anestesia, pero el anestesiólogo tiene que estar informado, ya que debe administrarle atropina intravenosamente antes de la inducción. Durante la anestesia, el labetalol puede enmascarar las respuestas fisiológicas compensatorias a la hemorragia repentina (taquicardia y vasoconstricción). Por tal motivo, debe tenerse vigilancia cerrada para la pérdida de sangre y el volumen de sangre mantenido. Si se interrumpe el  $\beta$ -bloqueador en la preparación para la cirugía, el tratamiento debe discontinuarse por 24 horas como mínimo.

Deben evitarse los anestésicos causantes de depresión del miocardio, (por ejemplo, ciclopropano y tricloroetileno). Labetalol puede mejorar los efectos hipotensores del Halotano.

En pacientes con trastornos circulatorios periféricos (Enfermedad o Síndrome de Raynaud y claudicación intermitente), los  $\beta$ -bloqueadores deben usarse con gran precaución, ya que estos desórdenes pueden agravarse.

Los  $\beta$ -bloqueadores pueden inducir bradicardia. Si el pulso disminuye a menos de 50 a 55 latidos por minuto en reposo y el paciente experimenta síntomas relacionados a la bradicardia, la dosis debe reducirse.

Los  $\beta$ -bloqueadores, sobre todo aquellos que aparentan cardioselectividad, no deben usarse en pacientes con asma o con una enfermedad respiratoria obstructiva, a menos que no se disponga del tratamiento alternativo. En tales casos, debe apreciarse el riesgo de inducción del broncoespasmo y tomar las precauciones apropiadas.

Si el broncoespasmo ocurre después del uso del labetalol, éste puede tratarse con antagonista  $\beta_2$  por inhalación, ej. salbutamol (la dosis del mismo debe ser mayor que la usual en asma) y, si es necesario, 1 mg de atropina I.V.

Debido al efecto negativo en el tiempo de conducción, los  $\beta$ - bloqueadores no sólo se dan con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco grado uno. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática pueden necesitar una dosis más baja, dependiendo del perfil farmacocinético del compuesto. Los ancianos deben tratarse con precaución, iniciando con una dosis más baja, pero la tolerancia es usualmente buena en estos pacientes.

Los pacientes con una historia de psoriasis deben tomar  $\beta$ -bloqueadores sólo después de una consideración cuidadosa.

Riesgo de reacción anafiláctica: Mientras se reciben los  $\beta$ -bloqueadores, los pacientes con una historia de reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos al desafío repetido, ya sea accidental, diagnóstico, o terapéutico. Tales pacientes pueden ser insensibles a las dosis usuales de epinefrina usada para tratar la reacción alérgica.

Los pacientes con feocromocitoma pueden dar respuestas paradójicas.

Administrar con precaución concomitantemente con antiarrítmicos clase I o antagoistas del calcio.

### **Efectos indeseables:**

El Clorhidrato de labetalol inyección normalmente es bien tolerado.

La hipotensión postural sintomática es probable que ocurra si los pacientes se inclinan o se les permitió asumir la postura erecta dentro de 3 horas de recibir el medicamento.

La mayoría de los efectos adversos fueron transitorios y ocurrieron durante las primeras pocas semanas de tratamiento con labetalol. Ellas incluyen:

Desórdenes del sistema linfático y sanguíneo:

Reportes raros de anticuerpos antinucleares sin asociación con la enfermedad, hiperkalemia, particularmente en pacientes que pueden tener la excreción renal de potasio dañada y trombocitopenia.

Desórdenes psiquiátricos:

Depresión y letargo; alucinaciones, psicosis, confusión, trastornos del sueño y pesadillas.

Desórdenes del sistema nervioso:

Se han reportado en el tratamiento de hipertensión en el embarazo, dolor de cabeza, cansancio, mareo y tremor.

Trastornos oculares:

Visión borrosa y ojos secos.

Trastornos cardíacos:

Bradycardia. bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca e hipotensión.

Trastornos vasculares:

Edema de tobillo, incremento de una claudicación intermitente, hipotensión postural y extremidades cianóticas o frías. Fenómeno de Raynaud, parestesia de las extremidades.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Broncoespasmo (en pacientes con asma o historia de asma), congestión nasal, enfermedad pulmonar intersticial.

Desórdenes gastrointestinales:

Dolor epigástrico, náusea, vómito y diarrea.

Trastornos hepatobiliares:

Pruebas de la función hepática elevadas, ictericia (hepatocelular y colestásica), hepatitis y necrosis hepática.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Puede ocurrir en pocos pacientes tempranamente en el tratamiento, sudoración, sensación de hormigueo en el cuero cabelludo, generalmente transitorio, rash liquenoide reversible, lupus eritematoso sistémico y exacerbación de la psoriasis.

Trastornos musculoesqueléticos, huesos y tejido conectivo:

Calambres y miopatía tóxica.

Trastornos renales y urinarios:

Retención urinaria aguda y dificultad en la micción.

Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas:

Incapacidad para eyacular.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración:

Hipersensibilidad (rash, prurito, angioedema y disnea), fiebre medicamentosa, enmascaramiento de los síntomas de tirocoxicosis o hipoglicemia y alopecia reversible.

### **Posología y modo de administración:**

Vía de administración: Para uso intravenoso.

Dosis:

Adultos:

El labetalol es para uso intravenoso en los pacientes hospitalizados. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una inyección intravenosa de este medicamento en hipertensión severa son sustancialmente mayores que aquellas siguientes a la administración oral y proporciona un mayor grado de bloqueo de los alfa-receptores necesarios para el control de la enfermedad más severa.

Los pacientes siempre deben mantenerse en una posición supina durante el período de intravenosa de la droga.

Evitar levantar al paciente antes de que transcurran 3 horas ya que puede aparecer una hipotensión postural excesiva.

#### Inyección en bolus:

Si es esencial reducir la presión sanguínea rápidamente, deberá administrarse una dosis de 50 mg mediante inyección intravenosa durante al menos un minuto y repetir, si fuera necesario, a intervalos de 5 minutos hasta que se produzca una respuesta satisfactoria. La dosis total no debe exceder de 200 mg. El efecto máximo sucede generalmente dentro de los 5 primeros minutos y dura unas 6 horas, aunque puede prolongarse hasta 18 horas.

#### Infusión Intravenosa:

Un método alternativo de administración es la infusión intravenosa de una solución realizada de la dilución de dos ampulas (200 mg) en 200 ml con solución inyectable de cloruro de sodio y glucosa o glucosa al 5 %. La solución de infusión resultante contiene 1 mg/ml de clorhidrato de labetalol. Esta debe administrarse usando un set parenteral con bureta graduada de 50 ml acoplada para facilitar la dosis.

#### Hipertensión en el embarazo:

Comenzar la infusión con 20 mg/hora, a continuación, se puede duplicar la dosis cada 30 minutos hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria o se alcance una dosis de 160 mg/hora. Ocasionalmente pueden necesitarse dosis más altas.

#### Episodios hipertensivos tras infarto agudo de miocardio:

Comenzar la infusión con 15 mg/hora y aumentar gradualmente hasta un máximo de 120 mg/horas, dependiendo del control de la presión sanguínea.

#### Hipertensión debida a otras causas:

Infundir a una velocidad de unos 2 mg (2 ml de solución de infusión) /min hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria, luego detener la infusión. La dosis eficaz es, generalmente, de 50 a 200 mg, dependiendo de la severidad de la hipertensión. Para la mayoría de los pacientes es innecesario administrar más de 200 mg, pero pueden necesitarse dosis más grandes especialmente en pacientes con feocromocitoma. La velocidad de infusión puede ajustarse de acuerdo con la respuesta, a discreción del médico. Deben monitorizarse la presión arterial y el ritmo cardíaco durante toda la infusión.

Es conveniente monitorizar el ritmo cardíaco tras la inyección y durante la infusión.

En la mayoría de los pacientes hay un pequeño descenso en el ritmo cardíaco; la bradicardia grave es poco habitual, pero puede controlarse inyectando de 1 a 2 mg de atropina intravenosa. Deberá vigilarse la función respiratoria, especialmente en pacientes con una alteración conocida.

Una vez que se ha reducido adecuadamente la presión sanguínea mediante bolus o infusión, deberá sustituirse la terapia de mantenimiento con Labetalol tabletas empezando con una dosis de 100 mg dos veces al día. Labetalol inyectable se ha administrado en pacientes con hipertensión no controlada que ya venían recibiendo otros agentes hipotensores, incluyendo  $\beta$ -bloqueadores, sin efectos adversos.

#### Anestesia hipotensora:

La inducción debe hacerse con agentes estándar (ej.: tiopental sódico) y la anestesia debe mantenerse con óxido nitroso y oxígeno con o sin halotano. La dosis inicial recomendada de Labetalol inyectable es de 10 a 20 mg intravenosamente, dependiendo de la edad y estado del paciente. Los pacientes para los que el halotano está contraindicado requieren, generalmente, una dosis inicial más alta de Labetalol (de 25 a 30 mg). Si transcurridos 5 minutos no se obtuviera una hipotensión satisfactoria, deberán realizarse incrementos de 5 a 10 mg hasta que se alcance el nivel deseado de presión sanguínea.

El halotano y el labetalol actúan sinérgicamente. Por lo tanto, la concentración de halotano no debe exceder el 1 al 1,5 % ya que puede precipitarse un descenso importante de la presión sanguínea.

Tras la inyección de Labetalol, la presión sanguínea puede ajustarse rápida y fácilmente alterando la concentración de halotano y/o ajustando la inclinación de la mesa. La duración media de la hipotensión tras 20 a 25 mg del producto es de 50 minutos.

La hipotensión inducida por el labetalol es fácilmente reversible mediante 0,6 mg de atropina e interrumpiendo el halotano.

Pueden usarse Tubocurarina y pancuronio cuando se requiere ventilación asistida o controlada. La ventilación de presión positiva intermitente (IPPV) puede incrementar más adelante la hipotensión resultante del Clorhidrato de labetalol y/o el Halotano.

Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se recomienda el uso concomitante con:

Antagonistas de calcio, tales como, Verapamilo y a un menor grado Diltiazem tiene una influencia negativa en la contractilidad y conducción atrioventricular.

Los glucósidos cardíacos usados en asociación con  $\beta$ -bloqueadores pueden incrementar el tiempo de conducción atrioventricular.

Clonidina: Los  $\beta$ -bloqueadores incrementan el riesgo de hipertensión de rebote. Cuando se usa en conjunción con  $\beta$ -bloqueadores no selectivos, tales como, propranolol, el tratamiento con clonidina debe continuarse por algún tiempo después de haber discontinuado el tratamiento con el  $\beta$ -bloqueador.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto inhibidores MOA-B).

Usar con precaución:

Antiarrítmicos Clase 1 (ej. disopiramida, quinidina) y amiodarona pueden tener efecto potenciador en el tiempo de conducción atrial e inducen efecto inotrópico negativo.

Insulina y los antidiabéticos orales pueden intensificar el efecto reductor de la glucosa en sangre, especialmente los  $\beta$ -bloqueadores no selectivos. Los  $\beta$ -bloqueadores pueden prevenir la aparición de signos de hipoglicemia (taquicardia).

Los anestésicos pueden atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. La continuidad de  $\beta$ -bloqueadores reduce el riesgo de arritmia durante la inducción e intubación. El anestesiólogo debe ser informado cuando el paciente esté recibiendo un  $\beta$ -bloqueador. Deben evitarse los anestésicos causantes de depresión del miocardio, tales como, ciclopropano y tricloroetileno.

Cimetidina, hidralazina y alcohol pueden incrementar la biodisponibilidad del labetalol.

Diferentes medicamentos o clases de medicamentos que pueden mejorar los efectos hipotensores del labetalol: Inhibidores de la ACE, antagonistas de angiotensina-II, aldesleukin, alprostadil, ansiolíticos, hipnóticos, moxisilita, diuréticos y alfa-bloqueadores.

Diferentes medicamentos o clases de medicamentos que pueden antagonizar los efectos hipotensores del labetalol: AINEs, corticoides, estrógenos y progesteronas.

Tener en cuenta:

Antagonistas de calcio: derivados de dihidropiridina, tales como nifedipino, puede incrementarse el riesgo de hipotensión. En pacientes con insuficiencia cardíaca latente, el tratamiento con  $\beta$ -bloqueadores puede conducir a falla cardíaca.

Los medicamentos inhibidores de la sintetasa de prostaglandina pueden disminuir el efecto hipotensor de los  $\beta$ -bloqueadores.

Los simpaticomiméticos pueden contrarrestar el efecto de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

El uso concomitante con antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazidas u otro antihipertensivo puede incrementar el efecto reductor de la presión sanguínea del labetalol. El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos puede incrementar la presencia de temblor.

Labetalol ha demostrado que reduce el consumo de radioisótopos de metayodobencilguanidina (MIBG) y puede aumentar la probabilidad de un estudio falso positivo. Por lo tanto, debe tenerse cuidado con la interpretación de los resultados de la gammagrafía MIBG. Debe tomarse en consideración para ir retirando el labetalol por algunos días antes de la gammagrafía, y la sustitución por otro  $\beta$  o  $\alpha$  bloqueador.

Antipalúdicos, tales como mefloquina o quinina, pueden aumentar el riesgo de bradicardia.

Los derivados de ergot pueden aumentar el riesgo de vasoconstricción periférica.

Tropisetron puede incrementar el riesgo de arritmia ventricular.

El labetalol interfiere con pruebas de laboratorio para catecolaminas.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Aunque ningún efecto teratógeno se ha demostrado en los animales, Labetalol sólo debe usarse durante el primer trimestre de embarazo si el beneficio potencial pesa más que el riesgo potencial. Deben tenerse presente que en los humanos el Labetalol atraviesa la barrera placentaria y la posibilidad de las consecuencias de bloqueo  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenoceptor en el feto y los neonatos. Raramente se ha informado el distrés perinatal y neonatal (bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, hipoglicemia, hipotermia). A veces estos síntomas se desarrollaron un día o dos después del nacimiento. La respuesta a las medidas de apoyo (por ejemplo los fluidos intravenosos y glucosa) es normalmente puntual pero con pre-eclampsia severa, particularmente después de Labetalol intravenoso prolongado, la recuperación puede ser más lenta. Esto puede relacionarse al metabolismo hepático disminuido en bebés prematuros. Se han informado muertes Intrauterina y neonatal con labetalol, pero fueron implicados otros medicamentos (por ejemplo vasodilatadores, agentes depresivos respiratorios) y los efectos de pre-eclampsia, retraso de crecimiento intrauterino y prematuridad. Tal experiencia clínica advierte contra altas dosis prolongadas de Labetalol y la entrega demorada y contra la co-administración de hidralazina.

Labetalol se excreta en la leche materna. Por tal motivo, no se recomienda la lactancia.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No hay estudios en el efecto de este medicamento en la habilidad de conducir. Los conductores de vehículos u operadores de máquinas deben tener en cuenta que pueden ocurrir mareo o fatiga, ocasionalmente.

### **Sobredosis:**

Los síntomas de sobredosis son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda.

Después de una sobredosis o en caso de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o las reacciones vagales extensas deben tratarse por la administración de atropina o metilapropina.

Hipotensión y shock deben tratarse con plasma o sustitutos de plasma y catecolaminas, si fuera necesario. El efecto antibloqueador puede contrarrestarse por la administración intravenosa lenta de clorhidrato de isoprenalina, comenzando con una dosis de aproximadamente 5  $\mu\text{g}/\text{min}$ , o con dobutamina, comenzando con una dosis de aproximadamente 2,5  $\mu\text{g}/\text{min}$ , hasta que se haya obtenido el efecto requerido.

Si no se produce el efecto deseado, puede considerarse la inyección intravenosa de 8 a 10 mg de glucagón. Si se requiere, la inyección puede repetirse dentro de 1 hora, a ser seguido, de ser necesario, por una infusión intravenosa de 1 a 3 mg/hora de glucagón. La

administración de iones de calcio o el uso de un marcapasos cardíaco, puede también considerarse.

Se ha reportado insuficiencia renal aguda después de una sobredosis masiva de labetalol oralmente. En un caso, el uso de dopamina para incrementar la presión arterial pudo haber agravado la insuficiencia renal.

El labetalol no tiene actividad estabilizante en la membrana, lo cual puede tener significación clínica en la sobredosis.

La hemodiálisis elimina menos del 1 % del clorhidrato de labetalol de la circulación.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C07AG01

Grupo farmacoterapéutico: C: Sistema cardiovascular, C07: Agentes bloqueantes, C07A: Agentes bloqueantes, C07AG: Agentes bloqueantes alfa y beta.

Mecanismo de acción:

El labetalol disminuye la presión arterial al bloquear los alfa-adrenoreceptores arteriolarés periféricos, reduciendo así la resistencia periférica, y mediante el bloqueo beta concurrente, protege al corazón del impulso simpático reflejo que se produciría de otro modo.

El gasto cardíaco no se reduce significativamente en reposo o tras un ejercicio moderado. Los aumentos de la presión arterial sistólica durante el ejercicio se reducen, pero los cambios correspondientes en la presión diastólica son esencialmente normales.

En los pacientes con angina de pecho coexistente con hipertensión, la resistencia periférica reducida disminuye la postcarga del miocardio y la demanda de oxígeno. Serían esperados todos estos efectos para beneficiar a los pacientes hipertensos y aquellos con coexistencia de angina.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La semivida plasmática del labetalol es de unas 4 horas. Aproximadamente el 50 % del labetalol en la sangre está ligado a proteínas. Se metaboliza principalmente por conjugación a metabolitos glucurónidos inactivos, los cuales se excretan tanto en la orina, como en las heces a través de la bilis.

En estudios con animales, sólo cantidades insignificantes del medicamento han cruzado la barrera hematoencefálica.

Datos preclínicos de seguridad:

No es aplicable debido a que este medicamento se ha usado por muchos años y sus efectos en el hombre son bien conocidos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No hay requisitos especiales.

Cualquier medicamento que no se utilice o material de desecho debe destruirse de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 24 de diciembre de 2024.