

GRAVIDAC

Labetalol Clorhidrato

Comprimidos recubiertos
Vía de Administración Oral

Industria Argentina
Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Labetalol Clorhidrato 200,0 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 142,90 mg; Povidona 16,00 mg; Croscarmelosa sódica 7,40 mg; Esterato de magnesio 3,70 mg; Alcohol polivinílico 4,44 mg; Dióxido de titanio 2,78 mg; Polietilenglicol 2,22 mg; Talco 1,66 mg; Laca aluminica de amarillo de quinolína (CI 74005) 0,023 mg; Laca aluminica de azul de indigotina (CI 73015) 0,013 mg; Alcohol polivinílico 1,79 mg; Talco 1,03 mg; Polietilenglicol 0,51 mg; Pigmento perlado a base de mica (CI 77019/CI 77891) 0,38 mg; Polisorbato 80 0,10 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Bloqueante alfa-beta. Bloqueante combinado de los receptores adrenérgicos que tienen acción alfa1 adrenérgica competitiva y selectiva y acción bloqueante de los receptores beta adrenérgicos competitiva no selectiva, en una sola sustancia.

Clasificación Terapéutica ATC: C07AG01.

INDICACIONES

GRAVIDAC está indicado en el tratamiento de:

- Hipertensión leve o moderada y grave. Se puede usar solo o en combinación con otros antihipertensivos, especialmente tiazídicos y diuréticos del asa.
- Hipertensión en el embarazo.

- Angina de pecho con hipertensión coexistente.

GRAVIDAC no ejerce acción perjudicial sobre la función renal y es particularmente adecuado para ser utilizado en pacientes hipertensos con disfunción renal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

MECANISMO DE ACCIÓN

GRAVIDAC (Labetalol Clorhidrato) actúa disminuyendo la presión sanguínea mediante el bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos arteriales periféricos y por ello, reduce la resistencia periférica; mediante un bloqueo concurrente de los receptores beta-adrenérgicos.

Protege el corazón de una respuesta simpática refleja que, de lo contrario, ocurriría. En el hombre, la relación de los bloques alfa a beta ha sido estimada en aproximadamente 1:3 y 1:7, respectivamente, luego de la administración oral o intravenosa. En animales, se demostró que existe actividad agonista beta2, con una mínima actividad agonista beta1 (ISA).

En animales, a dosis mayores que las requeridas para un bloqueo alfa o beta adrenérgico, se ha observado un efecto estabilizador de la membrana.

En pacientes hipertensos con angina de pecho coexistente, al reducirse la resistencia periférica disminuye la sobrecarga posterior miocárdica y la demanda de oxígeno. Es de esperar que todos estos efectos beneficien a los pacientes hipertensos y a aquéllos con angina coexistente.

FARMACOCINETICA

Absorción: El Labetalol Clorhidrato es completamente absorbido en el tracto gastrointestinal alcanzándose niveles plasmáticos máximos 1-2 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad relativa del Labetalol Clorhidrato comprimidos, en comparación con una solución oral, es del 100%.

La biodisponibilidad absoluta (fracción de la droga que llega a circulación sistémica) del Labetalol Clorhidrato, en comparación con la infusión intravenosa, es del 25%; esto se debe al excesivo metabolismo de "primer paso". A pesar de esto, existe una relación lineal entre las dosis orales de 100 a 3000 mg y los niveles plasmáticos pico. La biodisponibilidad absoluta del Labetalol Clorhidrato aumenta si se lo administra con un alimento.

Vida media plasmática: La vida media plasmática luego de su administración oral es de alrededor de 6 a 8 horas. En pacientes con la función hepática o renal disminuida no está alterada la vida media de eliminación; no obstante, la biodisponibilidad relativa en pacientes con insuficiencia hepática está aumentada debido a la disminución del metabolismo de primer paso.

Unión a proteínas: El Labetalol Clorhidrato se une alrededor de un 50% a proteínas plasmáticas. Ni la hemodilución ni la diálisis peritoneal remueven una cantidad significativa de la droga a partir de la circulación general (menor del 1%).

Metabolismo: El Labetalol Clorhidrato se metaboliza principalmente por conjugación, dando lugar a metabolitos glucurónidos, inactivos. Éstos están presentes en el plasma y se excretan en orina y por vía biliar, en heces.

El Labetalol Clorhidrato atraviesa la barrera placentaria y es excretado en leche materna. En estudios con animales se ha observado que únicamente cantidades insignificantes de fármaco atraviesan la barrera hematoencefálica.

Eliminación: Aproximadamente el 55% a 60% de una dosis aparece en orina como conjugados o como Labetalol inalterado en las primeras 24 horas posteriores a su administración.

Pacientes de edad avanzada: Algunos estudios farmacocinéticos indican que la eliminación de Labetalol se reduce en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es probable que requieran dosis de mantenimiento más bajas que los pacientes más jóvenes.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

GRAVIDAC comprimidos recubiertos debe administrarse con los alimentos

LA DOSIFICACIÓN DEBE DETERMINARSE EN FORMA INDIVIDUAL.

Adultos:

Hipertensión: La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día cuando se usa solo o concomitantemente con otro tratamiento diurético. Después de 2 o 3 días, usando la presión sanguínea de pie como indicador, se podrá ajustar la posología en incrementos de 100 mg dos veces por día cada 2 o 3 días.

La dosis de mantenimiento habitual oscila entre 200 y 400 mg dos veces por día. Como el efecto antihipertensivo de esta droga se observa por lo general entre la primera y la tercera hora después de la dosis inicial, la seguridad de una ausencia de respuesta hipotensiva exagerada se puede establecer clínicamente en el consultorio. Los efectos antihipertensivos de la administración prolongada se pueden medir en consultas posteriores, aproximadamente 12 horas después de una dosis, para determinar si es necesaria una nueva titulación.

Los pacientes con hipertensión severa pueden necesitar de 1.200 a 2.400 mg por día, con o sin diuréticos tiazídicos. Si se producen efectos colaterales (principalmente náuseas y mareos) con estas dosis administradas dos veces al día, la misma dosis

daria total administrada tres veces al día puede mejorar la tolerabilidad y facilitar un nuevo ajuste.

Los incrementos no deben exceder de 200 mg dos veces por día. Si se agrega un diurético, es posible que se produzca un efecto antihipertensivo aditivo. En algunos casos puede ser necesario ajustar la dosis de Labetalol Clorhidrato. Al igual que con la mayoría de los medicamentos antihipertensivos, las dosis óptimas de GRAVIDAC comprimidos recubiertos son generalmente menores en pacientes que reciben un diurético.

Al transferir a un paciente de otro medicamento antihipertensivo a GRAVIDAC comprimidos recubiertos, se deberá iniciar el tratamiento de acuerdo con las recomendaciones y disminuir progresivamente la terapia existente.

Hipertensión coexistente con angina: La dosis de GRAVIDAC será la requerida para controlar la hipertensión.

Para un control a largo plazo de la hipertensión tras el uso de Labetalol Clorhidrato inyectable, deberá iniciarse la terapia oral con comprimidos de 100 mg dos veces al día. Pueden aparecer efectos hipotensores aditivos si los comprimidos de GRAVIDAC se administran juntamente con otros antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos, metildopa, etc. En los pacientes que están en tratamiento con tales fármacos y se vaya a sustituir por GRAVIDAC comprimidos, debe comenzarse con una dosis de 100 mg dos veces al día, disminuyéndose gradualmente la terapia previa. No es aconsejable la retirada brusca de clonidina o agentes beta-bloqueantes.

Pacientes de edad avanzada: La terapia con Labetalol Clorhidrato se puede iniciar con dosis de 100 mg dos veces al día y ajustarla en incrementos de 100 mg dos veces por día, hasta donde sea necesario para controlar la presión sanguínea. Sin embargo, como algunos pacientes de edad avanzada eliminan el Labetalol Clorhidrato más lentamente, el control adecuado de la presión se puede lograr a dosis de mantenimiento menores, en comparación con la población general.

Hipertensión en el embarazo: Si fuera necesario, la dosis inicial de 100 mg dos veces al día podrá aumentar a intervalos semanales en 100 mg dos veces al día. La gravedad de la hipertensión puede requerir un régimen de tres veces al día. No deberá excederse una dosis total diaria de 2.400 mg. Las pacientes hospitalizadas con hipertensión grave pueden tener incrementos diarios de la dosis.

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños.

CONTRAINDICACIONES

GRAVIDAC está contraindicado en asma bronquial, insuficiencia cardíaca manifiesta, bloqueo cardíaco de segundo grado en adelante, shock cardiógeno, severa bradicardia, otras afecciones asociadas con hipotensión severa y prolongada, y en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

ADVERTENCIAS

Riesgo de reacción anafiláctica: Los pacientes tratados con betabloqueantes con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a varios alergenos, pueden ser más reactivos ante un desafío repetido, ya sea accidental, diagnóstico o terapéutico. Puede ocurrir que estos pacientes no respondan a las dosis habituales de epinefrina (adrenalina) utilizadas para tratar una reacción alérgica.

Generales: Se han descrito erupciones cutáneas y/o sequedad de ojos asociadas con el uso de fármacos bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos. La incidencia es baja y, en la mayoría de los casos, los síntomas desaparecieron al suspenderse el tratamiento. Deberá considerarse una interrupción gradual del fármaco, si tal reacción no fuera explicable de otro modo.

El Labetalol Clorhidrato puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Los pacientes, especialmente aquellos con enfermedad cardíaca isquémica, no deben interrumpir o suspender bruscamente el tratamiento con GRAVIDAC.

No es necesario suspender el tratamiento con comprimidos de GRAVIDAC antes de la anestesia, si bien los pacientes deben recibir atropina por vía intravenosa antes de la inducción. GRAVIDAC puede potenciar los efectos hipotensores del halotano.

Control de Dopaje: Se advierte a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede dar un resultado positivo en los controles del dopaje.

Daño hepático: Se han descrito algunos casos raros de lesión hepatocelular grave en tratamiento con Labetalol Clorhidrato. La lesión hepática es, generalmente, reversible, pero hay informes de necrosis hepática y muerte y ha sucedido tanto tras tratamiento a corto plazo como a largo plazo. Al primer signo o síntoma de disfunción hepática, deberán realizarse los estudios de laboratorio adecuados y, si hubiera evidencia de disfunción hepática o si el paciente presenta ictericia, deberá suspenderse y no reincidir el tratamiento con Labetalol Clorhidrato.

Insuficiencia cardíaca: Los beta bloqueantes representan un riesgo potencial de depresión de la contractibilidad miocárdica y pueden precipitar insuficiencia cardíaca más severa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Si bien los betabloqueantes deberían evitarse en la insuficiencia cardíaca congestiva, si es necesario, puede utilizarse Labetalol Clorhidrato con precaución en pacientes con antecedentes de falla cardíaca que estén bien compensados.

Se debe tener especial cuidado en pacientes con reserva cardíaca escasa y la falla cardíaca debe controlarse con un glucósido cardíaco y un diurético antes de iniciar el tratamiento con Labetalol Clorhidrato.

Se ha informado insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que reciben Labetalol Clorhidrato, el mismo no elimina la acción inotrópica de digitálicos en el músculo cardíaco.

Pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca: La continua depresión del miocardio con agentes betabloqueantes durante un período de tiempo puede, en algunos casos, llevar a insuficiencia cardíaca. Ante el primer signo o síntoma de insuficiencia cardíaca inminente, los pacientes deben estar completamente digitalizados y / o recibir un diurético y la respuesta debe controlarse exhaustivamente.

Si la insuficiencia cardíaca continúa a pesar de una adecuada digitalización y diurético, debe interrumpirse el tratamiento con Labetalol Clorhidrato comprimidos, de manera gradual, si es posible.

Uso de antiarrítmicos: Se debe tener cuidado si se utiliza Labetalol Clorhidrato concomitantemente con agentes antiarrítmicos de Clase I o con antagonistas de calcio tipo verapamilo.

Exacerbación de la cardiopatía isquémica después de la interrupción abrupta: Al suspender el tratamiento crónico con Labetalol Clorhidrato comprimidos, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, la dosis se debe reducir gradualmente durante 1 a 2 semanas y el paciente debe controlarse cuidadosamente. Si la angina empeora notablemente o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, se debe restablecer inmediatamente el tratamiento, al menos temporalmente, y se deben tomar otras medidas apropiadas para el tratamiento de la angina inestable. Se debe advertir a los pacientes que no deben interrumpir o suspender el tratamiento sin indicación de su médico. Debido a que la enfermedad de la arteria coronaria es común y puede no ser reconocida, puede ser prudente no interrumpir el tratamiento con Labetalol Clorhidrato comprimidos abruptamente en pacientes que reciben tratamiento para la hipertensión.

Broncoespasmo no alérgico (por ejemplo, bronquitis crónica y enfisema): en general, los pacientes con enfermedad broncoespástica no deben recibir β-bloqueantes. Labetalol Clorhidrato comprimidos se puede usar con precaución en pacientes que no responden o no pueden tolerar otros agentes antihipertensivos. Es aconsejable, si se administra GRAVIDAC comprimidos recubiertos, usar la menor dosis efectiva posible, a fin de que la inhibición de los beta-agonistas exógenos o endógenos sea minimizada.

Diabetes Mellitus e Hipoglucemia: El bloqueo β-adrenérgico puede impedir la aparición de signos y síntomas premonitarios de hipoglucemia aguda como, por ejemplo, taquicardia. Esto es especialmente importante en diabéticos lábiles. Los betabloqueantes también reducen la liberación de insulina en respuesta a la hipoglucemia; por lo tanto, es necesario ajustar la dosis de drogas antidiabéticas.

Crugia mayor: La necesidad o ventaja de discontinuar la terapia con beta bloqueantes antes de una intervención quirúrgica importante es un tema controvertido. Se han comunicado casos de severa y prolongada hipotensión y dificultad en reiniciar o mantener los latidos con el uso de beta bloqueantes. No se ha evaluado el efecto de la actividad alfa adrenérgica del Labetalol Clorhidrato en esas situaciones. Se ha comprobado sinergismo entre el Labetalol Clorhidrato y el anestésico halotano.

PRECAUCIONES

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad: Estudios a largo plazo con dosis orales de Labetalol Clorhidrato durante 18 meses en ratón y 2 años en ratas, no demostraron evidencias de carcinogénesis. Los estudios en ratas y ratones con pruebas modificadas de Ames no mostraron evidencia de mutagénesis.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: **Efectos teratógenicos:** Embarazo Categoría C: Se realizaron estudios teratógenicos en ratas y en conejos con dosis orales de Clorhidrato de Labetalol de hasta seis a cuatro veces superiores a la dosis máxima humana recomendada (MRHD), respectivamente. No se observó una evidencia reproducible de malformaciones fetales. Se observaron mayores reabsorciones fetales en ambas especies a dosis próximas a la MRHD.

En un estudio teratológico realizado con Labetalol en conejos por vía IV con dosis de hasta 1.7 veces superiores a la MRHD no se evidenciaron daños fetales asociados con la dosis. No existen estudios adecuados y correctamente controlados en mujeres embarazadas.

GRAVIDAC puede ser utilizado en mujeres embarazadas solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos No Teratógenicos: Se han reportado casos de hipotensión, bradicardia, hipoglucemia y depresión respiratoria en lactantes cuyas madres fueron tratadas con Labetalol Clorhidrato por hipertensión durante el embarazo. La administración oral de Labetalol Clorhidrato en ratas durante la última etapa de la gestación y hasta el período de destete a dosis de dos a cuatro veces superiores a la MRHD causó una disminución de la supervivencia neonatal.

Se han descrito muertes intrauterinas y neonatales, si bien estuvieron implicados otros fármacos (por ejemplo, vasodilatadores, depresores del centro respiratorio) y los efectos de pre-eclampsia, retraso en el desarrollo intrauterino y parto prematuro. Esta experiencia clínica previene contra el uso indebidamente prolongado de altas dosis de Labetalol Clorhidrato y retraso en el alumbramiento y contra la administración conjunta de hidralazina.

El Labetalol Clorhidrato se excreta en leche materna, aunque no se han descrito efectos adversos en niños lactantes.

Trabajo de Parto y Alumbramiento: La administración de Labetalol Clorhidrato a mujeres embarazadas con hipertensión no pareció afectar el curso normal del trabajo de parto ni el alumbramiento.

Lactancia: Pequeñas cantidades de Labetalol son excretadas en la leche materna (aproximadamente el 0,004% de la dosis materna) son excretadas en la leche humana. Por lo tanto, se debe administrar con precaución a una mujer durante el período de lactancia.

Pediatria: No se ha establecido la eficacia y seguridad del Labetalol Clorhidrato en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada: Al igual que en la población general, algunos pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años) han experimentado hipotensión ortostática, mareos o aturdimiento durante el tratamiento con Labetalol Clorhidrato. Debido a que los pacientes de edad avanzada son generalmente más propensos que los pacientes más jóvenes a experimentar síntomas ortostáticos, se les debe advertir sobre la posibilidad de tales efectos secundarios durante el tratamiento con GRAVIDAC.

Generales: Al igual que con las demás drogas que tienen actividad beta-bloqueante, es importante asesorarse correctamente a los pacientes tratados con Labetalol Clorhidrato.

Emplar un glucosido cardíaco y un diurético en caso de fallo cardíaco; en caso de broncoespasmo, administrar un agonista β-2 en aerosol. Deberá darse de 0,25 a 0,3 mg de atropina por vía intravenosa para aliviar la bradicardia. Para mejorar la circulación, administrar una dosis inicial de 5 a 10 mcg de noradrenalina por vía intravenosa, preferiblemente a la isoprenalina, repitiéndose según la respuesta. Alternativamente, puede infundirse la noradrenalina a una velocidad de 5 mcg por minuto hasta que la respuesta sea satisfactoria.

En sobredosis grave debe administrarse, preferiblemente, glucagón por vía intravenosa. Se deberá administrar una dosis inicial de 5 a 10 mg en solución inyectable de cloruro sódico o dextrosa, seguida de una infusión intravenosa de 5 mg/h o lo que se necesite para mantener el rendimiento cardíaco.

Se ha descrito falla renal oligúrica después de una sobre dosis masiva de Labetalol por vía oral. En un caso, el uso de dopamina para aumentar la presión sanguínea pudo haber agravado la falla renal.

En caso de convulsiones, administrar diazepam. La hemodiálisis elimina menos del 1% del Labetalol Clorhidrato de la circulación. Ante la eventualidad de una sobre dosisificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.