BIASCOR®

Clorhidrato de Labetalol 200 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

Industria Argentina — Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido de 200 mg de BIASCOR® contiene:

Clorhidrato de Labetalol	200 mg
Almidón	77,08 mg
Lactosa monohidrato	118,92 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Alcohol polivinilico	6,28 mg
Polietilenglicol 3000	3,48 mg
Talco	2,32 mg
Dióxido de titanio	3,92 mg
Indigo carmín	0,08 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
BIASCOR® (Clorhidrato de Labetalol) combina la actividad bloqueante alfa1 adrenérgica competitiva y selectiva, con la actividad bloqueante beta adrenérgica competitiva no-selectiva en una sola sustancia.

INDICACIONES
BIASCOR® Comprimidos recubiertos (Clorhidrato de Labetalol) está indicado en el tratamiento de la hipertensión. Puede ser administrado solo o en combinación con otros agentes anti-hipertensivos, especialmente tiazidas y diuréticos del asa.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción: BIASCOR® (Clorhidrato de Labetalol) combina la actividad bloqueante alfa1 adrenérgica competitiva y selectiva, con la actividad bloqueante beta adrenérgica competitiva no-selectiva en una sola sustancia. En el hombre, la relación de los bloqueos 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.

FARMACOCINÉTICA
El Clorhidrato de Labetalol es completamente absorbido en el tracto gastrointestinal, y los niveles plasmáticos pico ocurren entre 1 y 2 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad relativa del clorhidrato de labetalol comprimidos, en comparación con una solución oral, es del 100%. La biodisponibilidad absoluta (fracción de la droga que llega a circulación sistémica) del labetalol, 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 3.000 mg. y los niveles plasmáticos pico. La biodisponibilidad absoluta del labetalol aumenta si se lo administra con un alimento.
La vida media plasmática, luego de la administración oral, es aproximadamente de 6 a 8 horas. En pacientes con disminución en la función hepática o renal, la vida media de eliminación no se altera, sin embargo, la biodisponibilidad relativa, en pacientes con insuficiencia hepática, aumenta debido a la disminución del metabolismo de "primer paso".
El metabolismo del Labetalol ocurre principalmente a través de la conjugación a metabolitos del glucurónico. Los metabolitos estan presentes en el plasma y se excretan en orina y a través de la bilis en las heces. Aproximadamente del 55 al 60% de una dosis aparece en la orina como conjugados o labetalol no modificado dentro de las primeras 24 horas de administrada la dosis.
El Labetalol atraviesa la barrera placentaria, en seres humanos. En estudios realizados en animales, solamente cantidades insignificantes de la droga cruzan la barrera hematoencefálica. Alrededor del 50% de labetalol está unido a proteínas. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal remueven cantidades significativas de la droga de la circulación general (< 1%).

Pacientes de edad avanzada: Algunos estudios farmacocinéticos indican que la eliminación del 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 Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
BIASCOR® Comprimidos recubiertos: LA DOSIFICACIÓN DEBE DETERMINARSE EN FORMA INDIVIDUAL.
La dosis inicial recomendada es de 100 mg. dos veces por día, solo o en combinación con un tratamiento diurético. Después de 2 ó 3 días, usando la presión sanguínea de pie como indicador, se podrá ajustar la posología en incrementos de 100 mg. 2 veces por día cada 2 ó 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 1 y la 3 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 2.400mg. 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 diaria 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. Al igual que con la mayoría de los medicamentos antihipertensivos, las dosis óptimas de BIASCOR® Comprimidos recubiertos son generalmente menores en pacientes que reciben un diurético.
Al transferir a un paciente de otro medicamento antihipertensivo a BIASCOR® Comprimidos recubiertos, se deberá iniciar el tratamiento de acuerdo con las recomendaciones y disminuir progresivamente la terapia existente.

Pacientes de edad avanzada: La terapia con Labetalol se puede iniciar con dosis de 100 mg dos veces al día y ajustarla en incrementos de 100 mg. 2 veces por día, hasta donde sea necesario para controlar la presión sanguínea. Sin embargo, como algunos pacientes de edad avanzada eliminan el labetalol mas lentamente, el control adecuado de la presión se puede lograr a dosis de mantenimiento menores, en comparación con la población general.

CONTRAINDICACIONES
BIASCOR® está contraindicado en asma bronquial, insuficiencia cardíaca manifiesta, bloqueo cardíaco de segundo grado en adelante, shock cardiogénico, 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
Daño Hepático: El daño hepatocelular severo confirmado por una nueva inoculación en al menos un caso, ocurre raramente con la terapia con labetalol. El daño hepático es usualmente reversible, pero se han comunicado casos de necrosis y muerte. El daño se produjo después de tratamientos breves y prolongados y puede ser lentamente progresivo, aunque el paciente casi no presente síntomas. Se deben realizar tests apropiados de laboratorio ante los primeros síntomas o signos de disfunción hepática (por ejemplo prurito, orina oscura, anorexia persistente, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho, o síntomas inexplicados de tipo gripal). Si los análisis de laboratorio confirman el daño hepático o la ictericia, se debe suspender de inmediato el tratamiento con labetalol.

Insuficiencia Cardíaca: La estimulación simpaticomimética es un componente vital para el mantenimiento de la función circulatoria en el caso de insuficiencia cardíaca congestiva. El bloqueo beta presenta el riesgo potencial de deprimir aún mas la contractilidad del miocardio y precipitar una insuficiencia más severa. Aunque es conveniente evitar el uso de beta-bloqueantes en un caso de insuficiencia cardíaca manifiesta, en caso de ser necesario, se podrá administrar Labetalol con precaución a pacientes con estos antecedentes que estén bien compensados. Se comunicaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con Clorhidrato de Labetalol. El clorhidrato de labetalol no anula la acción inotrópica de la digital sobre el músculo cardíaco.

En pacientes sin antecedentes de Insuficiencia Cardíaca: En pacientes con insuficiencia cardíaca latente, la depresión del miocardio con agentes beta-bloqueantes durante períodos prolongados puede, en algunos casos, causar una insuficiencia cardíaca; ante la primera señal, los pacientes deben ser digitalizados y/o recibir un diurético, y observar cuidadosamente la respuesta al tratamiento. Si la insuficiencia cardíaca persiste, se debe suprimir la terapia con BIASCOR® Comprimidos recubiertos.

Exacerbación de la Cardiopatía Isquémica luego de la Supresión Abrupta del Tratamiento: No se han comunicado casos de angina de pecho al suspender el tratamiento con clorhidrato de labetalol. Sin embargo, se ha observado una hipersensibilidad a las catecolaminas en pacientes que interrumpieron una terapia beta-bloqueante, luego de la interrupción abrupta de dicha terapia, se han informado exacerbaciones de la angina de pecho, y en algunos casos, infarto de miocardio. Al suprimir una terapia con BIASCOR® comprimidos recubiertos, administrados en forma crónica, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica, se debe reducir gradualmente la dosis durante 1 ó 2 semanas, y controlar atentamente al paciente. Si la angina empeora o se desarrolla una insuficiencia coronaria aguda, se deberá reinstituir de inmediato la administración de BIASCOR® comprimidos recubiertos por lo menos temporariamente, y adoptar otras medidas apropiadas para el tratamiento de la angina inestable. Es importante advertir a los pacientes que no interrumpan la terapia sin asesoramiento médico. Como la insuficiencia coronaria es una condición común y puede no ser reconocida, se aconseja que los pacientes tratados por hipertensión no supriman abruptamente la terapia con BIASCOR® comprimidos recubiertos.

Broncoespasmo no alérgico (Ejemplo: bronquitis crónica y enfisema): Los pacientes con afecciones broncoespásticas no deben, en general, recibir beta-bloqueantes: BIASCOR® comprimidos recubiertos se puede usar con precaución en pacientes que no responden o no pueden tolerar, otros agentes antihipertensivos. Es aconsejable, si se administra BIASCOR® 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 beta adrenérgico puede impedir la aparición de señales y síntomas premonitorios (ejemplo: taquicardia) de una aguda hipoglucemia. Esto es especialmente importante con los diabéticos lábiles. El beta-bloqueo también reduce la liberación de insulina en respuesta a la hipoglucemia, por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de drogas antidiabéticas.

Cirugía 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 en esas situaciones. Se ha comprobado sinergismo entre el Labetalol y el anestésico halotano (Ver Precauciones: Interacciones con otras drogas).

PRECAUCIONES
Generales: Insuficiencia hepática: BIASCOR® comprimidos recubiertos debe ser administrado con precaución en pacientes con esta patología dado que puede disminuir el metabolismo de la droga.
Ictericia o Disfunción Hepática: (ver ADVERTENCIAS).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Al igual que con las demás drogas que tienen actividad beta-bloqueante,

es importante asesorar correctamente a los pacientes tratados con Clorhidrato de Labetalol. La siguiente información tiene por objeto promover el uso seguro y efectivo de este medicamento. Aunque no se ha comunicado una incidencia del fenómeno de supresión abrupta (exacerbación de la angina de pecho) con Clorhidrato de Labetalol, sólo se debe interrumpir o discontinuar la terapia con BIASCOR® comprimidos recubiertos por orden médica. Pacientes tratados con BIASCOR® comprimidos recubiertos deben consultar con un médico si aparecen signos o síntomas de una inminente insuficiencia cardíaca o disfunción hepática (ver ADVERTENCIAS). Puede experimentarse un hormigueo transitorio en el cuero cabelludo, generalmente al iniciar el tratamiento con BIASCOR® comprimidos recubiertos (ver REACCIONES ADVERSAS).

Pruebas de Laboratorio: Al igual que con todo medicamento nuevo administrado durante períodos prolongados, es importante observar los parámetros de laboratorio a intervalos regulares. En pacientes con enfermedades concomitantes, como insuficiencia renal, se deberán realizar los análisis correspondientes para monitorear estas enfermedades.

Carcinogénesis, Mutagénesis y deterioro en la Fertilidad: Estudios a largo plazo con dosis orales de Clorhidrato de Labetalol durante 18 meses en ratones y durante dos años en ratas no evidenciaron efectos carcinogénicos. En ensayos realizados con Labetalol usando ensayos letales dominantes en ratas y ratones y exponiendo microorganismos de acuerdo al test de Ames modificado no se observaron efectos mutagénicos.

Embarazo: Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C: Se realizaron estudios teratogénicos en ratas y en conejos con dosis orales de Clorhidrato de Labetalol de hasta seis a cuatro veces superiores a la dosis 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 i.v. 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. BIASCOR® puede ser utilizado en mujeres embarazadas solo si el riesgo potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos No Teratogénicos: Se han reportado casos de hipotensión, bradicardia, hipoglucemia y depresión respiratoria en lactantes cuyas madres fueron tratadas con Clorhidrato de Labetalol por hipertensión durante el embarazo. La administración oral de Labetalol 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.

Trabajo de Parto y Alumbramiento: La administración de Clorhidrato de Labetalol 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.

Uso Pediátrico: No ha sido bien establecida la seguridad y efectividad en niños.

Pacientes de Edad Avanzada: Como la población en general, algunos pacientes de edad avanzada (más de 60 años) han experimentado hipotensión ortostática, mareos, o aturdimiento durante el tratamiento con Labetalol. Como los pacientes de edad avanzada son más proclives a experimentar síntomas ortostáticos que los pacientes más jóvenes, se debe advertir acerca de la posibilidad de estos efectos adversos durante el tratamiento con BIASCOR® comprimidos recubiertos.

Interacciones Medicamentosas: Como BIASCOR® se puede administrar a pacientes que estén bajo tratamiento con otros medicamentos, incluyendo otros agentes hipertensivos, es necesario monitorear cuidadosamente a estos pacientes para detectar y tratar rápidamente todo efecto no deseado derivado de la administración concomitante.
Las drogas que poseen propiedades beta-bloqueantes pueden atenuar el efecto broncodilatador de las drogas agonistas beta receptoras en pacientes con broncoespasmo, por lo tanto, puede ser necesario administrar dosis superiores a las dosis usuales antiasmáticas de los medicamentos broncodilatadores beta-agonistas.
Se ha comprobado que la cimetidina aumenta la biodisponibilidad del Clorhidrato de Labetalol administrado por vía oral. Como esto puede obedecer a una mayor absorción o a una alteración del metabolismo hepático del labetalol, se debe tener especial cuidado al establecer la dosis necesaria para controlar la presión sanguínea en dichos pacientes.
El Clorhidrato de Labetalol disminuye la taquicardia refleja producida por la nitroglicerina sin impedir su efecto hipotensivo. Si se utilizan conjuntamente en pacientes con angina de pecho, pueden producirse efectos antihipertensivos adicionales.
Debe actuarse con precaución si se utiliza Labetalol concomitantemente con antagonistas del calcio como el verapamilo.

Riesgo de Reacción Anafiláctica: Los pacientes tratados con beta-bloqueantes con antecedentes de reacciones anafilácticas graves a una variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos ante una nueva inoculación o descarga, ya sea accidental, de diagnóstico o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina usadas en el tratamiento de reacciones alérgicas.

Interacciones con test de laboratorio: La presencia de metabolitos de Labetalol en orina pueden traducirse en niveles urinarios falsamente elevados de catecolaminas, metanefrina, normetanefrina y ácido vainililmandélico, al medirlos por métodos fluorométricos o fotométricos. En el examen de pacientes con posible feocromocitoma que están siendo tratados con Clorhidrato de Labetalol, se debe emplear un método específico, como cromatografía líquida de alto rendimiento con extracción de fase sólida para determinar los niveles de catecolaminas.
Se ha informado que el Clorhidrato de Labetalol produce un resultado falso positivo de la prueba de anfetaminas al analizar la orina utilizando métodos de ensayos comerciales de cromatografía en capa fina y de ensayos radioenzimáticos. Cuando la prueba para detectar anfetaminas de los pacientes tratados con Labetalol dan un positivo con estas técnicas, se deberán confirmar utilizando métodos mas específicos, como la técnica de cromatografía gaseosa-espectrometría de masa.

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los efectos adversos son leves y transitorios y se producen durante el tratamiento, siendo los más reportados náuseas, mareos y fatiga. Los siguientes efectos colaterales han sido observados al aumentar la dosis (que puede alcanzar en algunos casos 2.400 mg en pacientes con hipertensión más severa): Mareos, fatiga, náuseas, vómitos, dispepsia, parestesia, congestionamiento nasal, dificultad para eyacular, impotencia y edema.
Con menor frecuencia, se comunicaron los siguientes efectos adversos: Cuerpo en su totalidad: fiebre; hipotensión, muy infrecuentemente síncope, bradicardia y bloqueo cardíaco; parestesia, más frecuentemente descripta como hormigueo en el cuero cabelludo. En la mayoría de los casos, fue leve y transitoria y ocurrió por lo general al comenzar el tratamiento. Lupus eritematoso sistémico, factor antinuclear positivo. Sequedad ocular. Anticuerpos antimiocondriales. Necrosis hepática, hepatitis, ictericia colestática, valores elevados de las pruebas de función hepática. Calambres musculares, miopatía tóxica. Dificultad para orinar, incluyendo retención urinaria aguda.
Hipersensibilidad: se han comunicado casos infrecuentes de hipersensibilidad (por ejemplo: erupción cutánea, urticaria, prurito, angioedema, disnea) y reacciones anafilactoides.

Efectos Adversos Potenciales: Otros efectos adversos, no numerados anteriormente, fueron comunicados con otros agentes bloqueantes beta-adrenérgicos.
Depresión mental reversible que avanza hacia la catatonía, un síndrome reversible agudo caracterizado por la desorientación con respecto al tiempo y al espacio, pérdida temporaria de la memoria, labilidad emocional, leve disminución de la percepción, y menor rendimiento psicométrico. Intensificación del bloque A-V (ver CONTRAINDICACIONES). Fiebre combinada con dolor e irritación de garganta, espasmos de laringe, respiración dificultosa. Agranulositosis, púrpura trombocitopénica, o no trombocitopénica. Trombosis arterial mesentérica, colitis isquémica.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis con Clorhidrato de Labetalol causa hipotensión excesiva sensible a la postura del paciente y algunas veces bradicardia excesiva. Es conveniente colocar a los pacientes recostados y, si es necesario con las piernas elevadas para mejorar el flujo de sangre al cerebro.
En caso de sobredosis, por ingestión oral, puede removerse la droga poco después de la ingestión, por lavado gástrico o induciendo farmacológicamente (usando jarabe de ipecacuana) el vómito.
En caso necesario, se aconseja tomar las siguientes medidas adicionales:
Bradicardia excesiva: administrar atropina o adrenalina.
Insuficiencia cardíaca: administrar un glucósido digitálico y un diurético. También puede ser útil la administración de dopamina o dobutamina.
Hipotensión: administrar vasopresores, por ej. noradrenalina. Se ha comprobado farmacológicamente que la noradrenalina es la droga más apropiada.
Broncoespasmo: administrar adrenalina y/o un agonista beta2 en aerosol.
Ataques epilépticos: administrar diazepam.
En caso de sobredosis severa con un agente beta-bloqueante, que provoque hipotensión y/o bradicardia, resulta efectiva la administración de glucagón en dosis elevadas (5 a 10 mg rápidamente durante 30 segundos, seguida de una infusión intravenosa de 5 mg. por hora, que se puede reducir si el paciente mejora).
Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal eliminan una cantidad significativa de la droga de la circulación general (< 1%).
La LD50 oral en ratón del Clorhidrato de Labetalol es de aproximadamente 600mg/kg y en rata es superior a 2 g/kg. La LD50 i.v. en estas especies es de 50 a 60 mg/kg.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800 444 8694
Hospital de Pediatría Pedro Elizalde: (011) 4300 2115
Hospital A. Posadas: 0800 333 0160
Hospital Fernández: (011) 4808 2655
Centro de Información y Asesoría Toxicológica-USAC Tel: 2251-3560 y CEGIMED (Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos) Tel: 2253-9905

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 48.609 - Argentina
Dirección Técnica: Lic. Anabela M. Martínez - Farmacéutica

Última revisión: Abril 2000

ME1060 - V00

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.
Administración: Pte. José E. Uriburu 153 - C1027AAC - C.A.B.A. – Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – Email: biol@biol.com.ar
Planta Industrial: Calle 606 Dr. Silvio Dessy 351
B1867DWE - Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires
Tel.: (00 54 11) 4255-1040 – Email: planta@biol.com.ar