FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Labetalol S.A.L.F. 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 5 mg de hidrocloruro de labetalol.

Excipiente con efecto conocido: 1 ml contiene 49,5 mg de glucosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente e incolora en ampollas de vidrio transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión grave, incluyendo la del embarazo, cuando sea esencial un rápido control de la presión sanguínea
- Se puede utilizar para lograr una hipotensión controlada durante la anestesia

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Labetalol inyectable está indicado para ser utilizado por vía intravenosa en pacientes hospitalizados.

Poblaciones

Adultos:

Indicación	Dosis
Hipertensión grave	Inyección en embolada: Si es esencial reducir la presión sanguínea rápidamente, deberá administrarse una dosis de 50 mg mediante inyección intravenosa (durante 1 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Perfusión intravenosa: Debe emplearse una solución de labetalol de 1 mg/ml, es decir, el contenido de dos ampollas de 20 ml (200 mg) diluido a 200 ml con los líquidos de perfusión intravenosa compatibles indicados en la sección 6.6. La velocidad de infusión será normalmente de unos 160 mg/h, pero puede ajustarse en función de la respuesta a discreción del médico. La dosis eficaz es, generalmente, de 50-200 mg pero la infusión debe continuarse hasta obtener una respuesta satisfactoria y pueden necesitarse dosis mayores, especialmente en pacientes con feocromocitoma. En caso de hipertensión grave en el embarazo, debe utilizarse una velocidad de infusión más lenta y creciente. La velocidad de infusión debe iniciarse a 20 mg/h, y luego duplicarse cada 30 minutos hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria o se alcance una dosis de 160 mg/h.
Conseguir una hipotensión controlada durante la anestesia	Para conseguir una hipotensión controlada durante la anestesia, la dosis inicial recomendada de labetalol inyectable es de 10 a 20 mg por vía intravenosa, dependiendo de la edad y el estado del paciente. Si no se consigue una hipotensión satisfactoria después de 5 minutos, deben administrarse incrementos de 5 a 10 mg hasta alcanzar el nivel deseado de presión sanguínea. La duración media de la hipotensión tras 20 a 25 mg de labetalol es de 50 minutos.
Hipertensión debida a otras causas	Infundir a una velocidad de 120-160 mg/h hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria, luego interrumpir la infusión. La dosis eficaz es, generalmente, de 50-200 mg pero pueden necesitarse dosis mayores, especialmente en pacientes con feocromocitoma.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de labetalol en pacientes pediátricos de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:
Los pacientes deben recibir el medicamento siempre en posición supina o lateral izquierda.
Debe evitarse levantar al paciente antes de que transcurran 3 horas de la administración de labetalol por vía intravenosa, ya que puede aparecer una hipotensión postural excesiva.

4.3. Contraindicaciones

- Labetalol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Los betabloqueantes no selectivos no deben utilizarse en pacientes con asma o historia de obstrucción de las vías respiratorias

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Labetalol está contraindicado en caso de bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado (a menos que se disponga de marcapasos *in situ*), shock cardiogénico y otras afecciones asociadas a hipotensión grave y prolongada o bradicardia grave
- Insuficiencia cardíaca no compensada
- Insuficiencia cardíaca inestable/no controlada
- Síndrome del seno enfermo (incluido el bloqueo auricular sinusal) a menos que se disponga de marcapasos *in situ*
- Angina de Prinzmetal
- Disfunción del nódulo sinusal
- Feocromocitoma no tratado

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad hepática
Debe tenerse cuidado en caso de enfermedad hepática. Se han notificado casos muy raros de lesión hepatocelular grave con el tratamiento con labetalol. La lesión hepática generalmente es reversible y se ha producido tanto tras tratamiento a corto plazo como a largo plazo. Sin embargo, se ha notificado necrosis hepática, en algunos casos con desenlace mortal. Deben hacerse las pruebas de laboratorio correspondientes con el primer signo o síntoma de disfunción hepática. Si hay evidencia de laboratorio de daño hepático o el paciente tiene ictericia, debe suspenderse el tratamiento con labetalol y no reiniciarlo.

Debe tenerse especial cuidado cuando se utilice labetalol en pacientes con insuficiencia hepática, ya que estos pacientes metabolizan el labetalol más lentamente que los pacientes sin insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
Se recomienda precaución cuando se utilice labetalol en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR = 15-29 mL/min / 1,73 m^2).

Enfermedad vascular periférica
Labetalol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica, ya que sus síntomas pueden exacerbarse. Se recomienda precaución en pacientes con enfermedad arterial periférica (síndrome de Raynauds, claudicación intermitente), ya que el labetalol puede exacerbar sus síntomas. Los alfabloqueantes pueden contrarrestar el efecto desafortunado de los betabloqueantes.

Bradicardia sintomática
Si el paciente desarrolla bradicardia sintomática, debe reducirse la dosis de labetalol.

Bloqueo auriculoventricular de primer grado
Debido al efecto negativo de los medicamentos bloqueantes de los beta-adrenoceptores sobre el tiempo de conducción auriculoventricular, labetalol debe administrarse con precaución a pacientes con bloqueo auriculoventricular de primer grado.

Diabetes mellitus
Debe tenerse cuidado en caso de diabetes mellitus no controlada o difícil de controlar. Al igual que con otros medicamentos bloqueantes de los beta-adrenoceptores, el labetalol puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia (taquicardia y temblores) en pacientes diabéticos. El efecto hipoglucemiante de la insulina y de los agentes hipoglucemiantes orales puede verse mejorado por los betabloqueantes.

Labetalol S.A.L.F contiene 49,5 mg/ml de glucosa monohidrato. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tirotoxicosis
Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de la tirotoxicosis, pero no se altera la función tiroidea.

Hipersensibilidad a los betabloqueantes
Riesgo de reacción anafiláctica: Cuando toman betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la provocación repetida, ya sea accidental, diagnóstica o terapéutica. Tales pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina que se usan para tratar una reacción alérgica.

Adrenalina
Si los pacientes que reciben labetalol requieren tratamiento con adrenalina, debe utilizarse una dosis reducida de adrenalina, ya que la administración concomitante de labetalol con adrenalina puede generar bradicardia e hipertensión (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Bajo la influencia severa de la adrenalina, como en caso de feocromocitoma, el labetalol puede provocar una elevación paradójica de la presión arterial.

Erupciones cutáneas y/u ojos secos
Se han notificado casos de erupciones cutáneas y/u ojos secos asociados al uso de medicamentos bloqueantes de los beta-adrenoceptores. La incidencia notificada es pequeña y, en la mayoría de los casos, los síntomas han desaparecido al retirar el tratamiento. Debe considerarse la interrupción gradual del medicamento si alguna de estas reacciones no es explicable de otra manera.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio
Se ha observado la aparición del síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS, una variante del síndrome de la pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con tamsulosina. También se han recibido informes aislados con otros alfa-1 bloqueantes y no puede excluirse la posibilidad de un efecto de clase. Dado que el IFIS puede dar lugar a un aumento de las complicaciones durante la operación de cataratas, el uso actual o pasado de alfa-1 bloqueantes debe comunicarse al cirujano oftalmólogo antes de la cirugía.

Insuficiencia cardíaca o función ventricular izquierda deficiente
Debe tenerse especial cuidado con los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca o una función sistólica ventricular izquierda deficiente. Labetalol está contraindicado en la insuficiencia cardíaca no controlada, pero puede utilizarse con precaución en pacientes bien controlados y sin síntomas. La insuficiencia cardíaca debe controlarse con un tratamiento adecuado antes del uso de labetalol.

El uso de betabloqueantes implica un riesgo de inducción o exacerbación de insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar obstructiva. En caso de insuficiencia cardíaca, debe mantenerse la contractilidad miocárdica y compensarse la insuficiencia. Los pacientes con contractilidad reducida, en particular los ancianos, deben ser controlados regularmente para detectar el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Se recomienda encarecidamente no interrumpir bruscamente el tratamiento con clorhidrato de labetalol, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y pacientes con angina de pecho (riesgo de exacerbación de la angina, infarto de miocardio y fibrilación ventricular).

Anestésicos inhalatorios
Debe tenerse cuidado con el tratamiento concomitante con anestésicos inhalatorios (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). No es necesario interrumpir la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administración de labetalol antes de la anestesia, pero los pacientes deben recibir atropina intravenosa antes de la inducción. El labetalol puede potenciar los efectos hipotensores de los anestésicos volátiles.

Acidosis metabólica y feocromocitoma
Debe tenerse cuidado en caso de acidosis metabólica y de feocromocitoma. En pacientes con feocromocitoma, el labetalol puede administrarse solamente después de conseguir un bloqueo alfa adecuado.

Antagonistas del calcio
Debe tenerse cuidado si se utiliza labetalol concomitantemente con antagonistas del calcio, en particular los «bloqueantes de la entrada de calcio», que influyen negativamente en la contractilidad y la conducción AV.

Debe tenerse cuidado con la administración concomitante de adrenalina, verapamilo o antiarrítmicos de clase 1 (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los betabloqueantes tienen un efecto inotrópico negativo, pero no afectan al efecto inotrópico positivo de los digitálicos.

Hemorragia súbita
Durante la anestesia, el labetalol puede enmascarar las respuestas fisiológicas compensatorias de la hemorragia súbita (taquicardia y vasoconstricción). Por lo tanto, debe prestarse especial atención a la pérdida de sangre y al mantenimiento del volumen sanguíneo.

Administración
Es deseable controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca después de la inyección y durante la infusión. En la mayoría de los pacientes, se produce una pequeña disminución de la frecuencia cardíaca; la bradicardia grave es inusual, pero puede controlarse inyectando atropina de 1 a 2 mg por vía intravenosa.

Debe observarse la función respiratoria, particularmente en pacientes con cualquier alteración conocida.
Una vez que la presión arterial se ha reducido adecuadamente mediante inyección en embolada o infusión, debe sustituirse el tratamiento de mantenimiento con comprimidos de labetalol con una dosis inicial de 100 mg dos veces al día.
Labetalol inyectable se ha administrado a pacientes con hipertensión no controlada que ya recibían otros agentes hipotensores, incluidos medicamentos betabloqueantes, sin efectos adversos.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada ampolla de 20 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.
Sin embargo, puede diluirse en solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para la infusión. Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes con una dieta controlada de sodio (véase la sección 6.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto hipotensor del labetalol puede reducirse cuando se utiliza en combinación con inhibidores de la prostaglandina sintetasa (AINE). Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis. Puede producirse sinergismo aditivo con otros agentes antihipertensivos.

El Labetalol emite fluorescencia en solución alcalina a una longitud de onda de excitación de 334 nanómetros y a una longitud de onda de fluorescencia de 412 nanómetros, por lo que puede interferir con los ensayos de determinadas sustancias fluorescentes, incluidas las catecolaminas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La presencia de metabolitos de labetalol en la orina puede dar lugar a niveles falsamente elevados de catecolaminas urinarias, metanefrina, normetanefrina y ácido vanililmandélico (AVM) cuando se miden por métodos fluorimétricos o fotométricos. En el cribado de pacientes sospechosos de padecer un feocromocitoma y en tratamiento con clorhidrato de labetalol, debe emplearse un método específico como la cromatografía líquida de alta resolución con extracción en fase sólida para determinar los niveles de catecolaminas.

Se ha demostrado que el labetalol reduce la captación de radioisótopos de metayodobencilguanidina (MIBG). Por lo tanto, hay que tener cuidado al interpretar los resultados de la gammagrafía con MIBG.

La administración concomitante de labetalol y adrenalina puede producir bradicardia e hipertensión (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Debe tenerse cuidado si labetalol se utiliza concomitantemente con agentes antiarrítmicos de Clase I o antagonistas del calcio del tipo verapamilo.

Mayor riesgo de depresión miocárdica en combinación con antiarrítmicos de clase I (por ejemplo, disopiramida y quinidina) y amiodarona (antiarrítmicos de clase II).

Riesgo de bradicardia marcada e hipotensión en combinación con antagonistas del calcio con efecto inotrópico negativo (por ejemplo, verapamilo, diltiazem), especialmente en pacientes con una función ventricular alterada y/o trastornos de la conducción. En caso de cambio de un antagonista del calcio a un betabloqueante o a la inversa, la nueva terapia intravenosa no debe iniciarse antes de que hayan transcurrido al menos 48 horas desde la retirada del tratamiento anterior.

El tratamiento concomitante con antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (por ejemplo, nifedipino) puede aumentar el riesgo de hipotensión y provocar insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente. Los glucósidos digitálicos en combinación con betabloqueantes pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular. El labetalol puede potenciar el efecto de la digoxina de reducir la frecuencia ventricular.

Los betabloqueantes, especialmente los betabloqueantes no selectivos, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia en pacientes diabéticos y enmascarar los síntomas de hipoglucemia, como taquicardia y temblores, y retrasar la normalización de la glucemia tras una hipoglucemia inducida por insulina, especialmente los betabloqueantes no selectivos. Puede ser necesario ajustar la dosis de los antidiabéticos orales y de la insulina.

Debe tenerse cuidado en la anestesia general de pacientes que utilicen betabloqueantes. Los betabloqueantes reducen el riesgo de arritmias durante la anestesia, pero pueden provocar una reducción de la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión durante la anestesia. Como anestésico, debe utilizarse un agente con el menor grado posible de efecto inotrópico negativo. La función cardíaca debe vigilarse estrechamente y la bradicardia debida a dominancia vagal debe corregirse mediante la administración intravenosa de atropina 1-2 mg por vía intravenosa (retirada antes de la cirugía, ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

Para la retirada en pacientes que utilizan tanto betabloqueantes como clonidina, la interrupción gradual del betabloqueante debe realizarse varios días antes de la interrupción de la clonidina. Esto es para reducir la potencial crisis hipertensiva de rebote que es una consecuencia de la retirada de la clonidina. En consecuencia, al cambiar de clonidina a un betabloqueante, es importante interrumpir la clonidina gradualmente e iniciar el tratamiento con betabloqueante varios días después de haber retirado la clonidina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El tratamiento concomitante con inhibidores de la colinesterasa puede aumentar el riesgo de bradicardia.

El tratamiento concomitante con adrenérgicos estimulantes puede aumentar el riesgo de aumento de la presión arterial (por ejemplo, fenilpropanolamina y adrenalina), mientras que el tratamiento concomitante con adrenérgicos estimulantes beta da lugar a una reducción mutua del efecto (efecto antídoto).

El uso concomitante de derivados de ergotamina puede aumentar el riesgo de reacciones vasoespásticas en algunos pacientes.

Se ha demostrado que el labetalol aumenta la biodisponibilidad de la imipramina en más de un 50 % mediante la inhibición de su 2-hidroxilación. Labetalol en combinación con imipramina puede aumentar el efecto de la imipramina y el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos. El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos puede aumentar la incidencia de temblores.

El labetalol puede potenciar el efecto hipotensor de los anestésicos volátiles.
Puede producirse una mayor reducción de la presión arterial en caso de uso concomitante de, por ejemplo, nitratos, antipsicóticos (derivados de fenotiazina como la cloropromazina) y otros antipsicóticos, antidepresivos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Con base en la experiencia durante el embarazo humano, no se espera que labetalol aumente el riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no indican teratogenicidad. Sin embargo, se ha observado toxicidad en el desarrollo embrionario fetal (ver sección 5.3). Debido a la acción farmacológica de bloqueo de los receptores alfa y beta, deben tenerse en cuenta los efectos adversos sobre el feto y el neonato cuando se utiliza en las últimas fases del embarazo (bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, hipoglucemia), ya que el labetalol atraviesa la barrera placentaria. Es necesario un seguimiento estrecho entre 24 y 48 horas después del parto. Los betabloqueantes pueden reducir el flujo sanguíneo uterino.

El labetalol debe utilizarse durante el embarazo solamente si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.

Lactancia:
Labetalol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades (aproximadamente 0,004 - 0,07 % de la dosis materna). Debe tenerse precaución cuando se administre labetalol a mujeres en periodo de lactancia.
Se han notificado casos de dolor en el pezón y fenómeno de Raynaud del pezón (ver sección 4.8).

Fertilidad
No existen datos en humanos sobre los posibles efectos del labetalol en la fertilidad. Los datos no clínicos se consideran insuficientes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes observados con labetalol inyectable y recogidos de los informes posteriores a la comercialización incluyen: insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión postural, hipersensibilidad, fiebre medicamentosa, pruebas de función hepática elevadas, congestión nasal y disfunción eréctil.

Lista tabulada de reacciones adversas
Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:
Muy frecuente ≥1/10
Frecuente ≥1/100 y <1/10
Poco frecuente ≥1/1.000 y <1/100
Raro ≥1/10.000 y <1/1.000
Muy raro <1/10.000
No conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Los efectos adversos indicados con una almohadilla (#) suelen ser transitorios y aparecen durante las primeras semanas de tratamiento.

Clasificación por órganos y sistemas		Efectos adversos
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuente	Hipersensibilidad, fiebre medicamentosa
Trastornos cardíacos	Frecuente	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Bradicardia
	Muy raro	Bloqueo cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuente	# Hipotensión postural
	Muy raro	Exacerbación del Síndrome de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	# Congestión nasal
	Poco frecuente	Broncoespasmo
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Pruebas de función hepática elevadas
	Muy raro	Hepatitis, ictericia hepatocelular, ictericia colestásica, necrosis hepática
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Disfunción eréctil
	No conocido	Dolor en el pezón, fenómeno de Raynaud del pezón

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>
Las reacciones de hipersensibilidad notificadas incluyen erupción cutánea, prurito, disnea y, muy raramente, fiebre medicamentosa y angioedema.

<u>Trastornos vasculares</u>
Puede producirse una hipotensión postural pronunciada si se permite a los pacientes adoptar la posición erguida en las 3 horas siguientes a recibir la inyección de labetalol.

<u>Trastornos hepatobiliares</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los signos y síntomas de los trastornos hepatobiliares suelen ser reversibles al retirar el medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos:
Cabe esperar efectos cardiovasculares profundos, por ejemplo, hipotensión excesiva sensible a la postura y, a veces, bradicardia. Se ha notificado insuficiencia renal oligúrica tras una sobredosis masiva de labetalol por vía oral. En un caso, el uso de dopamina para aumentar la presión arterial puede haber agravado la insuficiencia renal.

Tratamiento:
Los pacientes deben colocarse en decúbito supino con las piernas elevadas.
Debe administrarse terapia parenteral adrenérgica/anticolinérgica según sea necesario para mejorar la circulación.

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

El tratamiento posterior debe ser el indicado clínicamente o el recomendado por el centro antitóxico nacional, cuando esté disponible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes bloqueantes alfa y beta, código ATC: C07AG01

Mecanismo de acción
El labetalol disminuye la presión arterial al bloquear los alfa-adrenoceptores arteriolares 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.

Efectos farmacodinámicos
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. Se espera que todos estos efectos sean beneficiosos para los pacientes hipertensos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética
El labetalol consta químicamente de cuatro estereoisómeros con diferentes efectos farmacodinámicos.

Distribución

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Aproximadamente el 50 % del labetalol en la sangre está ligado a proteínas. En estudios con animales, solo cantidades insignificantes de labetalol atraviesan la barrera hematoencefálica. Labetalol atraviesa la barrera placentaria y se secreta en la leche materna.

Biotransformación
Labetalol se metaboliza principalmente por conjugación a metabolitos glucurónidos inactivos.

Eliminación
Los metabolitos glucurónidos se excretan tanto en la orina como en las heces a través de la bilis. Menos del 5 % de la dosis de labetalol se excreta sin cambios en la orina y la bilis. La semivida plasmática del labetalol es de unas 4 horas.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia hepática
Labetalol sufre un metabolismo de primer paso significativo pero variable cuando se administra por vía oral. En un estudio de 10 pacientes con cirrosis histológicamente probada, la exposición al labetalol oral se multiplicó aproximadamente por tres en comparación con los controles sanos. La variabilidad entre sujetos, tanto en los pacientes como en los controles, fue elevada (aproximadamente 2,5 veces). Los pacientes con insuficiencia hepática pueden requerir dosis orales más bajas de labetalol (ver sección 4.2 Posología y forma de administración y sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad
No se encontraron pruebas de potencial mutagénico en las pruebas *in vitro* e *in vivo*.

El labetalol no mostró evidencias de carcinogenicidad en estudios a largo plazo en ratones y ratas. No se observó teratogenicidad en ratas y conejos a dosis orales 6 y 4 veces superiores a la dosis humana máxima recomendada. Se observó un aumento de las reabsorciones fetales en ambas especies a dosis aproximadas a la dosis humana máxima recomendada. Un estudio teratológico realizado con labetalol en conejos a dosis intravenosas de hasta 1,7 veces la dosis humana máxima recomendada no reveló indicios de daños relacionados con el fármaco en el feto.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glucosa monohidrato.
Edetato disódico.
Agua para inyección.
Hidróxido de sodio y ácido clorhídrico (para ajustar el pH).

6.2. Incompatibilidades

Se ha demostrado que el labetalol inyectable es incompatible con la inyección de Bicarbonato Sódico BP 4,2 % p/v.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25 °C, 30 °C y 40 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serían superiores a 24 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Paquete de 5x20 ml (ampolla de vidrio).

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Labetalol debe diluirse únicamente con líquidos de perfusión intravenosa compatibles en condiciones asépticas.

Labetalol inyectable es compatible con los siguientes líquidos de perfusión intravenosa:

- 5 % Dextrosa BP.
- 0,18 % Cloruro Sódico y 4 % Dextrosa BP.
- 0,3 % Cloruro Potásico y 5 % Dextrosa BP.
- Lactato de sodio BP compuesto (Lactato de Ringer).
- 0,9 % Cloruro Sódico.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacológico
via Marconi, 2
24069 Cenate Sotto (BG)
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es.