

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA'

IPOLAB 200 mg compresse rivestite
IPOLAB 400 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IPOLAB "200 mg compresse rivestite"

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: Labetalolo cloridrato mg 200

Eccipienti: lattosio anidro, giallo tramonto (E 110),

IPOLAB "400 mg compresse rivestite"

50 compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: Labetalolo cloridrato mg 400

Eccipienti: lattosio anidro, giallo tramonto (E 110),

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IPOLAB compresse è indicato nel trattamento degli stati ipertensivi di ogni grado (lievi, moderati e gravi) allorquando sia richiesta una terapia antiipertensiva orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: il dosaggio consigliato è di 200 mg 2 volte al giorno.

Tale posologia consente solitamente un controllo soddisfacente della pressione arteriosa. Nei pazienti in cui la risposta soggettiva al farmaco sia particolarmente evidente e in quelli già in terapia con altri farmaci antiipertensivi, può essere necessario ricorrere ad altro medicinale a base di labetalolo con dosaggio di 100 mg da assumere 2 volte al giorno. Se la pressione non è controllata dal dosaggio indicato, possono essere effettuati incrementi posologici ad intervalli di circa 2 settimane fino al raggiungimento della dose di 600/800 mg/die. Dosi giornaliere fino a 2400 mg sono state utilizzate nel trattamento di stati ipertensivi gravi e resistenti; in tali pazienti è preferibile suddividere la dose giornaliera in 3 somministrazioni. Per i pazienti ospedalizzati possono essere effettuati incrementi posologici giornalieri del dosaggio in funzione del reale bisogno clinico.

Ad evitare gravi ripercussioni cardiache, una eventuale sospensione del trattamento con IPOLAB non andrà effettuata bruscamente ma in maniera graduale secondo quanto indicato dal medico curante.

Bambini: non trova indicazione.

Modo d'uso: IPOLAB compresse va assunto preferibilmente non a digiuno, suddiviso di norma in 2 somministrazioni quotidiane, una al mattino, una alla sera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, ipersensibilità ad altri β -bloccanti. Blocco atrio-ventricolare di 2° e 3°, insufficienza cardiaca resistente al trattamento

con digitalici, insufficienza renale grave, acidosi diabetica, bradicardia marcata, shock cardiogeno ed altre condizioni associate con ipotensione severa e prolungata, feocromocitoma non trattato, episodi acuti di asma

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

La sospensione del trattamento con beta-bloccanti deve essere effettuata mediante una riduzione graduale del dosaggio.

Asma e broncospasmo

I beta-bloccanti, anche quelli cardioselettivi, non devono venire impiegati nei pazienti asmatici o con precedenti anamnestici di bronco ostruzione, tranne nel caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo. In questi casi deve essere valutato attentamente il rischio di indurre broncospasmo e devono essere prese adeguate precauzioni.

L'eventuale comparsa di broncospasmo può essere controllata facendo ricorso a broncodilatatori selettivi per via inalatoria (a dosaggi eventualmente maggiori di quelli abituali nell'asma). Nel caso fosse richiesto un ulteriore trattamento, si raccomanda di somministrare 1 mg di atropina per via endovenosa. In caso di mancata risoluzione del broncospasmo occorre interrompere il trattamento.

Danno epatico

Usare con cautela nei pazienti con danno epatico i quali possono presentare concentrazioni plasmatiche di labetalolo superiori alla norma a causa del ridotto metabolismo. Vi sono state rare segnalazioni di grave danno epatocellulare, di solito reversibile, associato alla terapia con labetalolo a breve e lungo termine. Alla comparsa dei primi sintomi di disfunzione epatica devono essere effettuati appropriati test di laboratorio. Qualora i risultati evidenzino la presenza di danno epatico o in presenza di ittero, il labetalolo deve essere interrotto e non più somministrato. Di conseguenza tali pazienti possono richiedere dosi di IPOLAB inferiori a quelle usuali.

Cardiopatie

In caso di insufficienza cardiaca, prima di iniziare la terapia i pazienti devono essere sottoposti a un opportuno trattamento con digitalici e diuretici. Come per tutti i beta-bloccanti, i pazienti, specie quelli con cardiopatia ischemica, non devono interrompere bruscamente l'assunzione del medicinale.

Altre avvertenze

I beta-bloccanti possono aggravare i disturbi circolatori periferici.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi di tireotossicosi. E' richiesta particolare cautela nel caso di pazienti diabetici con forti oscillazioni della glicemia, digiuno stretto e strenuo esercizio fisico a causa della possibilità di gravi stati ipoglicemici. Segni di ridotta glicemia (particolarmente la tachicardia) possono essere mascherate durante il trattamento con labetalolo.

Qualora un paziente in trattamento con IPOLAB dovesse essere sottoposto ad anestesia generale occorre informare l'anestesista di tale terapia.

Con l'uso di farmaci beta-bloccanti si sono verificate eruzioni cutanee e/o secchezza degli occhi. L'incidenza riportata è bassa e nella maggior parte dei casi i sintomi sono scomparsi con la sospensione del trattamento.

Sino ad oggi non sono stati segnalati in letteratura casi di assuefazione o dipendenza dal farmaco. I pazienti in corso di trattamento con beta-bloccanti, possono essere più reattivi (con maggior rischio di reazioni anafilattiche) ad esposizioni sia accidentali che diagnostiche o

terapeutiche di allergeni vari. Tali pazienti possono risultare meno sensibili alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento delle reazioni allergiche.

Attenzione: questo medicinale contiene lattosio anidro e pertanto pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

In uno studio il 2,3 % dei pazienti che assumevano labetalolo associato ad antidepressivi triciclici ha accusato tremori mentre, con il solo labetalolo, tale percentuale è dello 0,7 %. Il contributo di ciascuno dei trattamenti a queste reazioni avverse è sconosciuto, tuttavia non si può escludere la possibilità di una interazione tra farmaci. L'interazione con tale classe di medicinali può aumentare l'effetto ipotensivo.

La cimetidina ha mostrato di incrementare la biodisponibilità del labetalolo cloridrato per os. Dato che ciò si può spiegare sia con un aumentato assorbimento, sia con un alterato metabolismo epatico del labetalolo cloridrato, in tali pazienti il dosaggio richiesto per il controllo del P.A. andrà stabilito con la massima cura.

Nei pazienti da sottoporre ad anestesia non è necessario interrompere il trattamento con IPOLAB compresse, ma prima di procedere all'induzione si raccomanda di somministrare atropina per via e.v.; l'effetto dell'alotano sui valori pressori può essere potenziato da IPOLAB.

Va posta attenzione nell'uso contemporaneo di labetalolo ed antiaritmici di classe I (per es. disopiramide e chinidina) ed amiodarone, e va evitata l'associazione con calcio-antagonisti del tipo verapamile perché può indurre ipotensione grave, disturbi della conduzione e scompenso cardiaco.

Associazione con altri medicinali

L'ipertensione, normalmente, può essere ben controllata con il solo IPOLAB.

I diuretici non sono di solito necessari quando si attui una terapia con IPOLAB compresse, tuttavia, se richiesto, possono essere associati o continuati. In genere l'associazione con diuretici aumenta l'effetto antiipertensivo di IPOLAB. Somministrando IPOLAB compresse in associazione con altri farmaci antiipertensivi quali metildopa o clonidina, ci si dovrà attendere un effetto additivo almeno in quei pazienti che rispondono ad entrambi i trattamenti.

Particolare cautela è richiesta quando IPOLAB è somministrato in associazione con medicinali simpaticomimetici; adrenalina e noradrenalina possono causare grave ipertensione.

Trasferendo i pazienti da altre terapie a IPOLAB compresse è necessario seguire le istruzioni posologiche, riducendo con gradualità le dosi dei medicinali precedentemente somministrati.

Come per tutti gli altri beta-bloccanti la sospensione di IPOLAB deve essere graduale.

Interazioni con i tests di laboratorio

La presenza di un metabolita del labetalolo nelle urine, può dare luogo a falsi incrementi del livello di catecolamine urinarie, se misurate con un test specifico al triidrossindolo (THI). Nei pazienti sotto controllo per sospetto feocromocitoma, trattati con labetalolo cloridrato, andranno adottate tecniche radioenzimatiche specifiche oppure tecniche di cromatografia liquida ad alto rendimento (HPLC), per determinare i livelli di catecolamine o dei loro metaboliti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sebbene negli animali non siano stati dimostrati effetti teratogeni, IPOLAB dovrebbe essere usato durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza solo se i benefici prevedibili superano i rischi potenziali. Poiché IPOLAB oltrepassa la barriera placentare vanno tenute presenti le possibili conseguenze a carico del feto e del neonato derivanti dal blocco alfa e beta-adrenergico. Raramente è stata segnalata sofferenza perinatale e neonatale (bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, ipoglicemia, ipotermia). In alcuni casi questi sintomi si sono manifestati a distanza di uno o due giorni dalla nascita. La risposta a terapia di supporto (per esempio soluzioni per via endovenosa o glucosio) è in genere rapida, ma nella pre-eclampsia grave ed in particolare dopo trattamento prolungato con labetalolo per via endovenosa, la ripresa può essere più lenta. Questo può essere messo in relazione con un metabolismo epatico diminuito nei prematuri. Sono stati riportati casi di morti intrauterine e neonatale, ma erano implicati:

- altri farmaci (per es. vasodilatatori, farmaci che deprimono la funzione respiratoria);
- gli effetti della pre-eclampsia;
- ritardi della crescita intrauterina e prematurità (che possono essere riconducibili ad una ridotta perfusione placentare causata dall'uso dei betabloccanti).

Questi dati clinici sconsigliano di prolungare eccessivamente l'uso di dosi elevate di labetalolo, di ritardare il parto, nonché la somministrazione contemporanea di idralazina. L'esperienza, fino ad oggi, tuttavia, ha mostrato che questo ha avuto un rarissimo riscontro.

Allattamento

IPOLAB viene secreto nel latte materno, pertanto l'allattamento materno non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

IPOLAB può influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa della possibile insorgenza di vertigini e/o mialgia.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate per il labetalolo riportate nella tabella, sono classificate secondo il dizionario MedDRA per SOC e in ordine di frequenza:

Classificazione e per Sistemi e Organi	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non Comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Molto Raro $< 1/10.000$	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del Sistema Emolinfopoietico			Disturbi della crasi ematica	Positività degli anticorpi antinucleo non associata a patologia	
Patologie del Sistema Nervoso		Tremori, vertigini, cefalea, letargia, astenia,		Sogni vividi, sudorazione	

Classificazion e per Sistemi e Organi	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non Comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Molto Raro $< 1/10.000$	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
		depressione, crampi e formicolii al cuoio capelluto			
Patologie Cardiache			Bradycardia, blocco cardiaco	Edema malleolare	
Patologie Vascolari		Ipotensione posturale			
Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche			Broncospasmo, dispnea	Secchezza della mucosa nasale	
Patologie Gastrointestin ali				Dolore epigastrico, nausea, vomito	
Patologie Epatobiliari			Epatite, ittero (epatocellulare che colestatico), valori aumentati dei test di funzionalità epatica e necrosi epatica		
Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo			Rash, prurito, angioedema	Eruzioni cutanee talvolta di tipo lichenoidi	
Patologie del Sistema Muscoloschele trico e del Tessuto Connettivo			Lupus eritematosus sistemico		
Patologie Renali e Urinarie				Mancata eiaculazione, ritenzione urinaria acuta, disturbi della minzione	
Patologie dell'occhio				secchezza degli occhi con	

Classificazioni e per Sistemi e Organi	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non Comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Molto Raro $< 1/10.000$	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				irritazione e disturbi della visione	
Patologie Sistemiche				Febbre da farmaco, miopatia tossica	

4.9 Sovradosaggio

In caso di iperdosaggio da labetalolo cloridrato potrebbero verificarsi intensi effetti cardiovascolari, per esempio ipotensione accentuata sensibile ai cambiamenti posturali e, in qualche caso, bradicardia.

I pazienti devono essere posti in posizione supina, se necessario a gambe rialzate per migliorare la circolazione cerebrale. Per fronteggiare la bradicardia deve essere somministrata atropina alla dose di 3 mg per via endovenosa.

Consigliabili la lavanda gastrica e la provocazione del vomito fino a poche ore dopo l'ingestione del medicinale; vanno somministrati glicosidi cardiaci e diuretici per fronteggiare l'insufficienza cardiaca ed un broncodilatatore selettivo per via inalatoria contro il broncospasmo.

Se si rendessero necessari ulteriori provvedimenti per favorire la ripresa della funzione cardiocircolatoria, sarebbe preferibile ricorrere alla noradrenalina per via endovenosa anziché all'isoprenalina, farmaco quest'ultimo che costituisce il trattamento farmacologico d'elezione nel caso di beta-blocco cardiaco eccessivo.

La dose iniziale di noradrenalina consigliata è di 5-10 mcg per via e.v. da ripetersi, se necessario, in base alla risposta. In alternativa la noradrenalina può essere somministrata per infusione alla velocità di 5 mcg al minuto fino al raggiungimento di una risposta soddisfacente.

Nel caso di sovradosaggio grave è da preferirsi il glucagone e.v.: un bolo iniziale di 5-10 mg in soluzione fisiologica o con destrosio, eventualmente seguito da infusione di 5 mg/ora. In taluni casi può essere necessaria l'elettrostimolazione.

E' stata segnalata insufficienza renale con oliguria a seguito di sovradosaggio massivo da labetalolo assunto per via orale; in un caso l'aggravamento dell'insufficienza renale è stato attribuito alla dopamina somministrata per il trattamento dell'ipotensione. L'emodialisi rimuove dal circolo meno dell'1 % di labetalolo cloridrato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Antiipertensivo

ATC: C07AG01

IPOLAB è un nuovo farmaco antiipertensivo che agisce inibendo contemporaneamente sia gli alfa che i beta-recettori. Tali proprietà emergono dall'insieme dei risultati raccolti dalle prove sperimentali sull'animale, sia in vitro che in vivo, e sull'uomo. La specialità dell'azione

bloccante del prodotto risulta dimostrata dal fatto che il farmaco è in grado di antagonizzare in modo dose-dipendente gli effetti prodotti dalla stimolazione simpatica (nervo accelerante cardiaco o nervo splanchnico) e dalla somministrazione esogena di noradrenalina e isoprenalina (cioè agonisti degli alfa e dei beta-recettori, rispettivamente) mentre non influenza, o influenza minimamente ed in modo variabile, la risposta a farmaci non adrenergici quali l'angiotensina e la nicotina. Il blocco degli alfa-adrenocettori arteriolari comporta la riduzione delle resistenze vascolari periferiche. L'attività beta-bloccante protegge il cuore dall'azione simpatica riflessa, normalmente indotta dalla vasodilatazione periferica. L'insieme di queste due azioni consente la riduzione dei valori pressori nel soggetto iperteso. IPOLAB non esplica alcuna attività a livello del S.N.C. Sono pertanto da escludere quegli effetti sedativi spesso riscontrabili con altre terapie ipotensive ad attività centrale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica nel labetalolo cloridrato è stata studiata nell'animale (ratto, cane) e nell'uomo. La farmacocinetica nell'animale dopo somministrazione orale ha evidenziato un tempo al picco di 2-3 ore nel ratto e di 2-4 ore nel cane. Nell'uomo il picco ematico dopo somministrazione di labetalolo cloridrato per via orale viene raggiunto entro 1-2 ore. Con dosi di 100, 200 e 400 mg tale picco è risultato, in media pari a 2,5-8 e 16 mcg/100 ml.

L'emivita è risultata di 4 - 5 ore. Il legame siero-proteico è del 50 %.

Dopo somministrazione e.v. di 1 mg/kg, nell'uomo il labetalolo cloridrato viene rapidamente eliminato dal sangue con un'emivita di 4,5 ore.

L'analisi radiochimica delle urine dimostra che oltre il 60 % della radioattività della dose somministrata per via orale viene eliminato dalle urine; la rimanente dose di radioattività viene eliminata attraverso le feci. Il labetalolo cloridrato è ampiamente metabolizzato; solo il 5 % viene escreto immutato, mentre i principali metaboliti risultano essere un glucuronide ed un idrossiderivato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi a lungo termine, con somministrazione orale di labetalolo cloridrato per 18 mesi nei topi e per 2 anni nei ratti, non hanno evidenziato carcinogenesi. Studi con Labetalolo cloridrato, adoperando nei ratti e nei topi saggi dominanti letali e sottoponendo microorganismi ai tests di Ames modificati, non hanno evidenziato mutagenesi. La DL 50 nel topo è di 600 mg/kg e nel ratto è maggiore di 2 g/kg. La DL50 e.v. va da 50 a 60 mg/kg .

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Una compressa rivestita contiene: amido di mais, lattosio anidro, ipromellosa, magnesio stearato, dimeticone, giallo tramonto (E110), talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC e alluminio 50 compresse da 200 mg

Blister PVC e alluminio, 50 compresse da 400 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. GROUP srl – Beniamino Segre, 59 – 00134 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IPOLAB 200 mg compresse rivestite - A.I.C. n. 024981045

IPOLAB 400 mg compresse rivestite - A.I.C. n. 024981058

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15-11-2011

Agenzia Italiana del Farmaco