



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN N°

4 1 1 5

BUENOS AIRES,

16 JUN 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020535-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLIOSARTAN PLUS 40 - 80 / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, GLIOSARTAN 40: TELMISARTAN 40 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y GLIOSARTAN 80: TELMISARTAN 80 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; aprobada por Certificado N° 49.965.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

*Or* *10/*



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN Nº **4 1 1 5**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 97 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

J,  
ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLIOSARTAN PLUS 40 - 80 / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, GLIOSARTAN 40: TELMISARTAN 40 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y GLIOSARTAN 80: TELMISARTAN 80 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, aprobada por Certificado Nº 49.965 y Disposición Nº 5982/01, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 15, 22 a 35 y 42 a 55, para los prospectos y de fojas 16 a 21, 36 a 41 y 56 a 61, para la información para el paciente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 4 1 1 5

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5982/01 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 15 y la información para el paciente autorizada por las fojas 16 a 21, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.965 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020535-13-0

DISPOSICIÓN N° 4 1 1 5

js  
Ry

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

## ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4...1...1...5** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.965 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GLIOSARTAN PLUS 40 - 80 / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, GLIOSARTAN 40: TELMISARTAN 40 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y GLIOSARTAN 80: TELMISARTAN 80 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5982/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009478-01-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6728/10.-	Prospectos de fs. 2 a 15, 22 a 35 y 42 a 55, corresponde desglosar de fs. 2 a 15. Información para el paciente de fs. 16 a 21, 36 a 41 y 56 a 61, corresponde desglosar de fs. 16 a 21.-



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.965 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**16 JUN 2014**.....del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-020535-13-0

DISPOSICIÓN N°

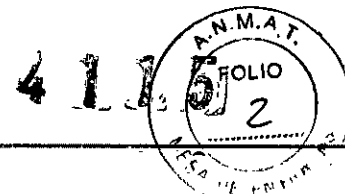
Js

**4 1 1 5**

*[Firma manuscrita]*

*[Firma manuscrita]*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



## PROYECTO DE PROSPECTO

# GLIOSARTAN PLUS 40-80 TELMISARTAN 40-80 mg HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Comprimidos

EXPENDIO BAJO RECETA.

### FÓRMULA:

- **Gliosartan Plus 40**

Cada comprimido contiene: Telmisartan 40 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: Hidróxido Sódico, Polividona, Meglumina, Sorbitol, Estearato Magnésico, c.s. Lactosa, Celulosa Microcristalina, Óxido de Hierro Rojo, Glicolato Sódico de Almidón, Almidón de Maíz, Estearato Magnésico, c.s.

- **Gliosartan Plus 80**

Cada comprimido contiene: Telmisartan 80 mg, Hidroclorotiazida: 12,5 mg Excipientes: Hidróxido Sódico, Polividona, Meglumina, Sorbitol, Estearato Magnésico, c.s.. Lactosa, Celulosa Microcristalina, Óxido de Hierro Rojo, Glicolato Sódico de Almidón, Almidón de Maíz, Estearato Magnésico, c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

CODIGO ATC: C09DA

### INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes cuya presión arterial no es controlada adecuadamente con Telmisartan o Hidroclorotiazida en forma individual.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

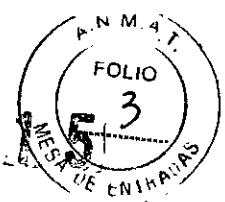
#### Acción Farmacológica

**Gliosartan Plus 40-80** es una combinación de Telmisartan (antagonista del receptor de la angiotensina II) e Hidroclorotiazida (diurético tiazídico). La combinación de estos principios activos tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado. **Gliosartan Plus 40-80**, tomado una vez al día, reduce efectiva y permanentemente la presión arterial en todo el rango terapéutico.

**Telmisartan:** es un antagonista específico del receptor AT 1 de la angiotensina II, eficaz por vía oral. Telmisartan desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor AT 1, el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Telmisartan no tiene actividad agonista parcial sobre el receptor AT 1. La unión de Telmisartan al receptor AT 1 es prolongada. Telmisartan no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT 2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por Telmisartan.

ORIGINAL

41



Los niveles plasmáticos de aldosterona disminuyen con la administración de Telmisartan. Telmisartan no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos.

Telmisartan no inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (quininasa II); por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

Una dosis de 80 mg de Telmisartan administrada a voluntarios sanos, inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitorio de Telmisartan es mantenido por 24 horas y puede registrarse aún a las 48 horas.

Luego de la primera dosis de Telmisartan, la acción antihipertensiva se torna evidente dentro de las tres horas. La reducción máxima de la presión arterial generalmente se alcanza a las 4 semanas y es sostenida durante la terapia a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste constante por 24 horas luego de la ingesta e incluye las últimas cuatro horas antes de la siguiente dosis, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se ha confirmado por relaciones valle/pico consistentemente por encima de 80%, luego de dosis de 40 y 80 mg, en estudios clínicos controlados por placebo.

En pacientes hipertensos, Telmisartan reduce tanto la presión sistólica como la diastólica, sin afectar el pulso.

La eficacia antihipertensiva del Telmisartan ha sido comparada con drogas antihipertensivas como la amlodipina, atenolol, enalapril, Hidroclorotiazida, losartan, lisinopril, ramipril y valsartan.

Luego de la interrupción abrupta del tratamiento con Telmisartan, la presión sanguínea retorna a los valores previos al tratamiento luego de un período de varios días sin evidencia de hipertensión de rebote.

#### *Prevención de morbilidad y mortalidad*

ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de Telmisartan, ramipril y la combinación de Telmisartan y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25620 pacientes de 55 años o más, con antecedentes de enfermedad coronaria, infarto, enfermedad vascular periférica, o diabetes mellitus acompañado de evidencia de daño en órganos finales (ej. Retinopatía, hipertrofia del ventrículo izquierdo, macro o microalbuminuria), que representa una amplia sección de los pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Los pacientes fueron randomizados a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: Telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), o la combinación de Telmisartan 80 mg más ramipril 10 mg (n = 8502). El tiempo de seguimiento y observación promedio fue 4.5 años. La población estudiada fue 73% masculinos, 74% caucásicos, 14% asiáticos y 43% tenían 65 años de edad o más. Aproximadamente el 83% de los pacientes tenía hipertensión: 69% de los pacientes presentaban antecedentes de hipertensión al momento de aleatorización y un 14% adicionales presentaban mediciones de presión arterial superiores a 140/90 mmHg. Al inicio, el porcentaje total de pacientes con antecedentes de diabetes fue de 38% y un adicional 3% presentó niveles de glucosa plasmática en ayunas elevados. El tratamiento al inicio incluyó ácido acetilsalicílico (76%), estatinas (62%), beta bloqueantes (57%), bloqueadores de los canales de calcio (34%), nitratos (29%) y diuréticos (28%).

El punto de evaluación primario fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por falla cardíaca congestiva.

La adherencia al tratamiento fue mejor para Telmisartan que para ramipril o la combinación de Telmisartan y ramipril, a pesar de que la población del estudio había sido pre-evaluada para la tolerancia al tratamiento con un inhibidor de la ECA. Los análisis de los eventos

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
P. U. F. E. H. V. E. R. I. A.  
FARMACÉUTICA  
C.A. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

4115



adversos que llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento y los eventos adversos serios, mostró que la tos y el angioedema fueron reportados menos frecuentemente en pacientes tratados con Telmisartan que en pacientes tratados con ramipril, mientras que hipotensión fue reportado en pacientes con Telmisartan más frecuentemente.

Telmisartan presentó eficacia similar a ramipril en cuanto a la disminución del punto de evaluación primario. La incidencia del punto de evaluación primario fue similar en los grupos de Telmisartan (16,7%), ramipril (16,5%) y la combinación Telmisartan más ramipril (16,3%). La tasa de riesgo para Telmisartan vs ramipril fue 1,01 (97,5% IC 0,93 – 1,10, p (no inferioridad) = 0,0019). Se encontró que el efecto del tratamiento persistió luego de las correcciones para las diferencias en la presión sistólica sanguínea al inicio y durante un período de tiempo. No hubo diferencia en el punto de evaluación primario basado en edad, sexo, raza, tratamientos iniciales o enfermedad pre-existente.

También se encontró que Telmisartan fue similarmente efectivo a ramipril en varios puntos de evaluación secundarios pre-especificados, incluyendo una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, punto de evaluación primario en el estudio de referencia HOPE (the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), que había investigado el efecto de ramipril *versus* placebo [128]. La tasa de riesgo de Telmisartan *versus* ramipril para esta evaluación de punto final en ONTARGET fue 0,99 (97,5% IC 0,09 – 1,08, p (no inferioridad) = 0,0004).

Combinar Telmisartan con ramipril no agregó mayor beneficio sobre ramipril o Telmisartan solos. Adicionalmente hubo una incidencia significativamente mayor de hipercalemia, falla renal, hipotensión y síncope en el grupo combinado. Por lo tanto el uso de una combinación de Telmisartan y ramipril no está recomendado en esta población.

**Hidroclorotiazida:** es un diurético tiazídico. No se conoce a fondo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan el mecanismo de reabsorción tubular de electrolitos, aumentando la excreción de sodio y cloro en cantidades aproximadamente equivalentes. Su acción diurética reduce el volumen plasmático, incrementa la actividad de renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, con el consecuente aumento de la excreción urinaria de potasio y bicarbonato y disminución del potasio sérico. Presumiblemente a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de Telmisartan tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con el diurético. Con Hidroclorotiazida, la diuresis se inicia en 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6-12 horas.

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con Hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad cardiovascular.

### Farmacocinetica

La administración concomitante de Telmisartan e Hidroclorotiazida no afecta la farmacocinética de cada droga individual.

### Absorción:

**Telmisartan:** el pico de concentración plasmática se alcanza 0,5-1,5 horas luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de Telmisartan a dosis de 40 y 160 mg fue 42-58%, respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad con una reducción del Área Bajo la Curva de la concentración plasmática-tiempo (ABC) de alrededor del 6% con el comprimido de 40 mg y de alrededor del 19% después de una dosis de 160 mg. Luego de 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares, tanto si Telmisartan se ha ingerido junto con la comida como en ayunas. No es de esperar que la





ORIGINAL



**Gliosartan Plus 40** debe ser administrado a pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con **Gliosartan 40** o Hidroclorotiazida 12,5 mg.

**Gliosartan Plus 80** debe ser administrado a pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con **Gliosartan 80** o Hidroclorotiazida o con **Gliosartan Plus 40**.

En pacientes cuya presión arterial está inadecuadamente controlada por 25 mg de Hidroclorotiazida una vez al día, puede cambiarse a **Gliosartan Plus 40-80**.

El efecto antihipertensivo máximo con **Gliosartan Plus 40-80** se alcanza generalmente luego de 4 a 8 semanas del inicio del tratamiento.

Si fuera necesario, puede administrarse junto con otro antihipertensivo.

### Modo de Administración

El comprimido no debe ser fraccionado. Puede tomarse junto con las comidas.

Ingerir inmediatamente después de extraído de su envase original.

### Grupos especiales

**Insuficiencia renal:** Debido al componente tiazídico, **Gliosartan Plus 40-80** no debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina  $<30$  ml/min). En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no se considera necesario un ajuste de dosis. Se aconseja monitoreo periódico de la función renal.

**Insuficiencia hepática:** Contraindicado en la insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada la posología no debería exceder a 1 comprimido de **Gliosartan Plus 40** por día.

**Pacientes ancianos:** No se requieren cambios en la dosis.

**Pacientes pediátricos y adolescentes:** No se recomienda usar **Gliosartan Plus 40-80** en niños menores de 18 años de edad debido a los datos limitados que existen sobre su seguridad y eficacia

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como Hidroclorotiazida.

Segundo y tercer trimestres del embarazo.

Lactancia.

Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina  $<30$  ml/min).

Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.

Colestasis y trastornos obstructivos biliares.

En caso de condición hereditaria rara la cual puede ser incompatible con excipientes del producto (por favor ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES") el uso del producto está contraindicado.

El uso concomitante de **Gliosartan Plus 40-80** con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

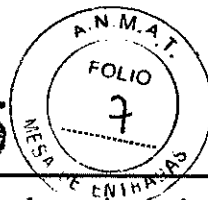
### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Embarazo

Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial. Pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

ORIGINAL

4 1 1 5



Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

### **Insuficiencia hepática**

No debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que Telmisartan se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción de la depuración hepática de Telmisartan.

Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Hipertensión renovascular**

Existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcionando cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

### **Insuficiencia renal y trasplante de riñón**

**Gliosartan Plus 40-80** no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina <30 ml/min). No existe experiencia con **Gliosartan Plus 40-80** en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón. Existe una limitada experiencia **Gliosartan Plus 40-80** en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico.

### **Depleción de volumen intravascular**

En pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de **Gliosartan Plus 40-80**.

### **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo al añadir un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA) o el inhibidor directo de la renina aliskiren, a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal. (Ver "CONTRAINDICACIONES").

### **Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

En pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria y raramente, insuficiencia renal aguda.

ORIGINAL

411



### **Aldosteronismo primario**

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia no se recomienda el uso de **Gliosartan Plus 40-80**.

### **Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva**

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

### **Efectos metabólicos y endócrinos**

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente. Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en **Gliosartan Plus 40-80** no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

### **Desequilibrio electrolítico**

Los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con Telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotrofina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT 1), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con **Gliosartan Plus 40-80**, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Con **Gliosartan Plus 40-80** deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

No existe evidencia de que **Gliosartan Plus 40-80** reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

### **Sorbitol**

La dosis máxima diaria recomendada de **Gliosartan Plus 40-80** contiene 169 mg de sorbitol en la concentración 40/12,5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de 80/12,5 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este

7

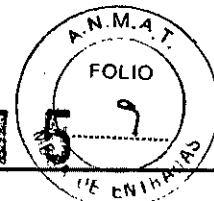
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAUL J. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
C.B. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACÉUTICA  
C.B. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

4115



medicamento.

### Diabetes mellitus

En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con el uso de agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ejemplo una prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con **Gliosartan Plus 40-80**.

### Lactosa

La dosis máxima diaria recomendada de **Gliosartan Plus 40-80** contiene 112 mg de lactosa en la concentración de 40/12,5 mg y 80/12,5 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deberían tomar este medicamento.

### Otras precauciones

Como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

### General

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a Hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

### Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho

La Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la Hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

### Interacciones Medicamentosas

Ha sido reportado el incremento reversible en la concentración de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. También han sido reportados casos con antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo Telmisartan. Además, la depuración de litio es reducida por las tiazidas, por lo que el riesgo de toxicidad del litio podría estar incrementado con **Gliosartan Plus 40-80**. La coadministración simultánea de **Gliosartan Plus 40-80** y litio sólo debe hacerse bajo supervisión médica. Se recomienda monitorizar los niveles de litio en pacientes tratados concomitantemente con **Gliosartan Plus 40-80**.

El tratamiento con drogas que disminuyen los niveles de potasio sérico (por ejemplo: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, carbenoxolona, anfotericina, penicilina G sódica, ácido salicílico), o los aumentan (por ej.: suplementos de potasio,

8

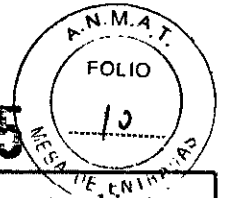
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAUL HRYCIUK  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

4 1 1 5



sustitutos de la sal que contengan potasio), podría provocar respectivamente, hipó o hiperkalemia. Si estas drogas van a prescribirse simultáneamente con **Gliosartan Plus 40-80**, se aconseja monitoreo de los niveles plasmáticos de potasio.

Se recomienda monitoreo periódico del nivel de potasio sérico en pacientes tratados con glucósidos digitálicos y antiarrítmicos y drogas que puedan inducir torsión de punta.

Telmisartan podría incrementar el efecto de otros antihipertensivos.

La coadministración de Telmisartan no resultó en una interacción de significancia clínica con: digoxina, warfarina, Hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. Con digoxina se ha observado un incremento del 20% del promedio de los niveles plasmáticos valle (hasta 39% en un caso), con lo cual se debe considerar el monitoreo de la concentración plasmática de digoxina.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos aspirina a régimen de dosis como antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos se podrían asociar a insuficiencia renal aguda en pacientes que están deshidratados. Compuestos que actúan en el sistema renina angiotensina como el Telmisartan pueden tener efectos sinérgicos.

La coadministración de AINEs pueden reducir la diuresis, la natriuresis y el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos en algunos pacientes; en pacientes con deshidratación puede aumentar la posibilidad de desarrollar insuficiencia renal aguda. Pacientes que están recibiendo AINEs y **Gliosartan Plus 40-80** deben estar adecuadamente hidratados y se debe monitorear la función renal al comenzar el tratamiento conjunto.

Telmisartan puede incrementar los efectos hipotensores de otros agentes antihipertensivos. No han sido identificadas otras interacciones de significancia clínica.

En un estudio, la coadministración de Telmisartan y ramipril llevaron al aumento de hasta 2,5 veces en el  $ABC_{0-24}$  y  $C_{máx}$  del ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

***Drogas que podrían tener interacciones con diuréticos tiazídicos***

***Alcohol, barbitúricos o narcóticos:*** pueden potenciar la hipotensión ortostática en caso de que ocurra.

***Antidiabéticos (tanto orales como insulinas):*** pueden requerir un ajuste de la dosis de los mismos.

***Metformina:*** puede haber un riesgo de acidosis láctica cuando se coadministra con Hidroclorotiazida.

***Colestiramina y colestipol:*** la absorción de Hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

***Glucósidos digitálicos:*** las tiazidas inducen hipokalemia o hipomagnesemia con lo que pueden favorecer arritmias inducidas por los digitálicos.

***Aminas presoras (por ejemplo: noradrenalina):*** los efectos presores pueden disminuir.

***Relajantes musculares (por ejemplo: tubocurarina):*** el efecto de los relajantes musculares se puede potenciar con la administración de Hidroclorotiazida.

***Tratamiento de la gota:*** puede ser necesario el ajuste de dosis de medicamentos uricosúricos, debido a que la Hidroclorotiazida puede elevar la concentración plasmática de ácido úrico. La coadministración de tiazidas y allopurinol puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a este último.

***Sales de calcio:*** los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en plasma por disminución de la excreción. Si se prescribe suplementos de calcio, los niveles plasmáticos del mismo deben ser monitoreados y se deberá ajustar la dosis en caso necesario.

***Otras interacciones:*** el efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

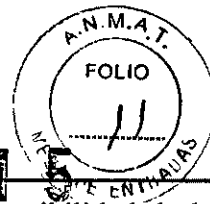
A/

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
P.O. BOX 11742  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
CO-DIRECTORA TECNICA  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



Los anticolinérgicos (por ejemplo: atropina) pueden incrementar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazídicos por disminución de la motilidad intestinal y vaciamiento gástrico. Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina. Además pueden reducir la excreción renal de drogas citotóxicas (por ejemplo: ciclofosfamida, metotrexate), y potenciar los efectos de mielosupresión.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo y no deben iniciarse durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, deberá interrumpirse inmediatamente y si es apropiado, deberá iniciarse una terapia alternativa. El uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Estudios preclínicos con Telmisartan no indicaron efecto teratogénico, pero si mostraron fetotoxicidad.

Se sabe que la exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre induce la fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retardo en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

Al menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II sea considerada como esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que posea un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II debe ser detenido inmediatamente y si corresponde, se deberá comenzar con una terapia alternativa.

Si hubiera habido exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de chequeo de los riñones y cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser monitoreados de cerca por posible hipotensión.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Pueden ser causa de trastornos electrolíticos fetales y posiblemente de otras reacciones que se han producido en adultos. Se han notificado casos de trombocitopenia neonatal y de ictericia fetal o en el recién nacido a causa del tratamiento de la madre con tiazidas.

#### **Lactancia**

Se desconoce si Telmisartan pasa a la leche materna, por lo que se encuentra contraindicado en la lactancia. Estudios en animales han mostrado excreción del Telmisartan en la leche. Las tiazidas aparecen en la leche y podrían inhibir la lactancia.

#### **Fertilidad**

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos.

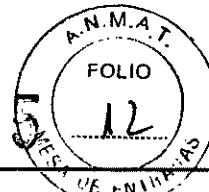
No se observó un efecto del Telmisartán e Hidroclorotiazida en estudios preclínicos de fertilidad masculina y femenina.

#### **Toxicología**

En estudios preclínicos de seguridad realizados con la administración conjunta de Telmisartan e Hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico no dieron lugar a hallazgos adicionales no observados ya con la administración única de cada una de estas sustancias. No se observaron hallazgos toxicológicos de relevancia para el uso terapéutico en humanos.

ORIGINAL

4115



Hallazgos toxicológicos bien conocidos correspondientes a estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II fueron: una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinamia renal (aumento de la creatinina, y nitrógeno ureico en sangre), aumento de la actividad de la renina en plasma, hipertrofia/hiperplasia de células yuxtaglomerulares y lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones gástricas no se produjeron o mejoraron con suplementos salinos orales y alojamiento en grupo de los animales. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulo renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica de Telmisartan.

Telmisartan no mostró evidencia de mutagenicidad ni actividad clastogénica relevante en los estudios in vitro, ni evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones. Estudios con Hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinógeno en algunos modelos experimentales. No obstante la amplia experiencia en humanos con Hidroclorotiazida no ha conseguido demostrar una asociación entre su uso y un aumento de neoplasias.

No hay evidencia de potencial teratogénico o embriogénico para Telmisartan e Hidroclorotiazida administrados como entidades únicas o en combinación. A niveles de dosis tóxicas, sin embargo, los estudios preclínicos indicaron algún potencial de peligro de Telmisartan al desarrollo fetal (aumento del número de resorpciones tardías en conejos) y al desarrollo posnatal de la descendencia: bajo peso corporal, retardo en la apertura de los ojos y mortalidad elevada.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y emplear maquinarias**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, al conducir vehículos o manejar maquinaria se debe tener en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo ocasionalmente podrían ocurrir mareos y somnolencia.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

La incidencia general de eventos adversos reportada con **Gliosartan Plus 40-80** resultó comparable a la reportada para Telmisartan solo en estudios aleatorizados y controlados incluyendo 1471 pacientes que recibieron Telmisartan más Hidroclorotiazida (835) o Telmisartan (636). No se encontró relación entre efectos adversos y la dosis, ni tampoco correlación con género, edad o raza de los pacientes.

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos con Telmisartan más Hidroclorotiazida se enumeran a continuación, según órganos y sistemas involucrados. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos con Telmisartan más Hidroclorotiazida pero esperadas durante el tratamiento con **Gliosartan Plus 40-80**, basado en la experiencia de Telmisartan o Hidroclorotiazida por separado, son detalladas posteriormente:

#### **Telmisartan + Hidroclorotiazida**

- **Análisis de laboratorio:** Aumento de la creatinina, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, aumento del ácido úrico.
- **Trastornos cardíacos:** Arritmias cardíacas, taquicardia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** síncope, desvanecimiento, parestesias, trastornos del sueño, insomnio.
- **Trastornos oculares:** Visión anormal, visión borrosa transitoria.
- **Trastornos del oído y del laberinto:** Vértigo.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:** Distress respiratorio (incluyendo

11

R

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
D. J. L. F. FERRERIA  
FARMACÉUTICA  
C.R. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACÉUTICA  
C.R. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud



ORIGINAL

411



neumonitis y edema pulmonar), disnea.

- **Trastornos gastrointestinales:** Diarrea, boca seca, flatulencia, dolor abdominal, constipación, dispepsia, vómitos, gastritis.
- **Trastornos hepato-biliares:** Trastornos hepáticos, función hepática anormal.\*
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Angioedema (con desenlace fatal), eritema, prurito, rash, aumento de la transpiración, urticaria.
- **Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y hueso:** Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, artralgia, dolor de piernas, calambres en las piernas.
- **Trastornos del metabolismo y la nutrición:** Hipokalemia, hiponatremia, hiperuricemia
- **Infecciones:** Bronquitis, faringitis, sinusitis.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico\*\*.
- **Trastornos vasculares:** Hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática).
- **Trastornos generales:** Dolor de pecho, síntomas tipo influenza, dolor.
- **Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:** Impotencia.
- **Trastornos psiquiátricos:** Ansiedad, depresión.

\*La mayor parte de los casos de función hepática anormal/trastornos hepáticos se produjeron poscomercialización con Telmisartan, en pacientes en Japón, por ser los que tienen más probabilidades de sufrir estas reacciones adversas.

\*\* Basado en la experiencia poscomercialización.

#### **Telmisartan**

Eventos adicionales reportados en estudios clínicos con monoterapia con Telmisartan en la indicación de hipertensión o en pacientes de 50 años o mayores con alto riesgo de eventos cardiovasculares fueron los siguientes:

- **Infecciones:** Sepsis, incluyendo eventos fatales, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis).
- **Trastornos del sistema hematológico y linfático:** Anemia, trombocitopenia, eosinofilia.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Reacción anafiláctica, hipersensibilidad.
- **Trastornos del metabolismo y la nutrición:** Hiperkalemia e hipoglucemia (en pacientes diabéticos).
- **Trastornos cardíacos:** Bradicardia.
- **Trastornos gastrointestinales:** Malestar gástrico.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Eczema, erupción por fármacos, erupción tóxica de la piel.
- **Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y hueso:** Artrosis, dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis).
- **Trastornos renales y urinarios:** Insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda.
- **Trastornos generales:** Astenia (debilidad).
- **Análisis de laboratorio:** Descenso de la hemoglobina.

#### **Hidroclorotiazida:**

Los eventos adversos reportados con la monoterapia con Hidroclorotiazida fueron los siguientes:

- **Infecciones:** Sialadenitis.
- **Trastornos del sistema hematológico y linfático:** Anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Reacciones anafilácticas, alergia.

12

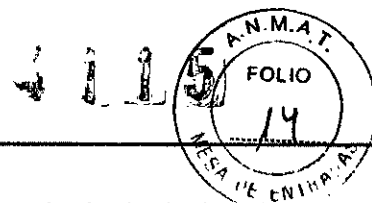
R

LABORATORIO BAGÓ S.A.  
PAULINA M. HRYCIUK  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.742

LABORATORIO BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
CO-DIRECTORA TECNICA  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



- **Trastornos endocrinos:** Pérdida del control de la diabetes.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Causa o exagera la depleción de volumen, desbalance electrolítico, anorexia, pérdida de apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia.
- **Trastornos psiquiátricos:** Nerviosismo.
- **Trastornos del sistema nervioso:** Mareos.
- **Trastornos oculares:** Xantopsia, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo estrecho.
- **Trastornos vasculares:** Angitis necrotizante (vasculitis).
- **Trastornos gastrointestinales:** Pankreatitis, malestar gástrico.
- **Trastornos hepato-biliares:** Ictericia (ictericia hepato-celular o colestática).
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas similares al lupus eritematoso, vasculitis cutáneas, fotosensibilidad, reactivación del lupus eritematoso sistémico.
- **Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y hueso:** Debilidad.
- **Trastornos renales y urinarios:** Nefritis intersticial, disfunción renal, glucosuria.
- **Trastornos generales:** Fiebre.
- **Análisis de laboratorio:** Aumento de los triglicéridos.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Hay disponible información limitada sobre el tratamiento de la sobredosis con este medicamento. Las manifestaciones de sobredosificación más prominentes con Telmisartan son hipotensión y taquicardia; también ocurrió bradicardia.

La sobredosificación con Hidroclorotiazida está asociada con depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia) y deshidratación, resultado de una excesiva diuresis. El signo más común y síntoma de sobredosificación son las náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede resultar en espasmos musculares y/o acentuación de las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glicósidos digitálicos o ciertas drogas antiarrítmicas.

No obstante, se recomienda monitoreo estricto y tratamiento sintomático y de soporte dependiendo del tiempo desde la ingestión y severidad de los síntomas. Los electrolitos séricos y la creatinina deben ser monitoreados con frecuencia. Telmisartan no se elimina por hemodiálisis. El grado en que la Hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis no ha sido aún establecido.

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Gliosartan Plus 40-80**, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de Toxicología, en especial:

- \* **Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247**
- \* **Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115**
- \* **Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

### **PRESENTACIONES**

**Gliosartan Plus 40-80:** Envases conteniendo 14, 28, 56 y 98 comprimidos para cada presentación.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30° C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "Gliosartan Plus 40-80" DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

13

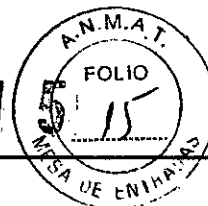
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA E. REVERRIA  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

4115



**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.965.**

**Fecha de última revisión:**

**Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.**

Elaborado en: Boehringer Ingelheim Pharma KG, Strasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fraccionado y empacado en: Boehringer Ingelheim do Brasil, Quimica e Farmaceutica Ltda. – Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km. 286 – Itapecerica da Serra – San Pablo – Brasil.

Importado por: Boehringer Ingelheim Argentina

Distribuido por: Laboratorios Bagó S.A.



*Ética al servicio de la salud*

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

*Handwritten signature/initials.*

14

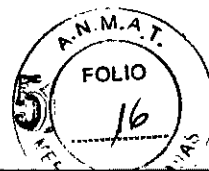
*Handwritten signature/initials.*  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAUL F. E. HEVERRIA  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.742

*Handwritten signature/initials.*  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

**Bagó**  
*Ética al servicio de la salud*

ORIGINAL

4115



## Información para el paciente

### **GLIOSARTAN PLUS 40 GLIOSARTAN PLUS 80 TELMISARTAN 40 mg y 80 mg HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg**

#### **Comprimidos**

EXPENDIO BAJO RECETA.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si sufre efectos adversos consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido de la información para el paciente**

1. QUÉ ES GLIOSARTAN PLUS 40-80 Y PARA QUÉ SE UTILIZA.
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR GLIOSARTAN PLUS 40-80.
3. CÓMO TOMAR GLIOSARTAN PLUS 40-80.
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.
5. CONSERVACIÓN DE GLIOSARTAN PLUS 40-80.
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL.

#### **1. QUÉ ES GLIOSARTAN PLUS 40-80 Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

**Gliosartan Plus 40-80** es una asociación de dos principios activos, Telmisartan e Hidroclorotiazida en un comprimido. Ambos ayudan a controlar la presión arterial elevada. Telmisartan pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia presente en el organismo que estrecha los vasos sanguíneos (vasoconstricción), lo que en consecuencia produce un aumento de la presión arterial. Actúa bloqueando el efecto de esta sustancia (angiotensina II) ocasionando la relajación de los vasos sanguíneos y reduciendo de este modo, su presión arterial.

Hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como diuréticos tiazídicos que aumentan la eliminación de orina, produciendo una disminución de la presión arterial.

**Gliosartan Plus 40-80** se utiliza para el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión arterial esencial) en pacientes cuya presión arterial no se controla suficientemente cuando se utilizan Telmisartan o Hidroclorotiazida por separado.

B

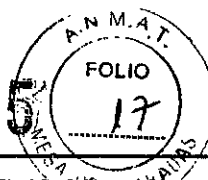
LABORATORIO BAGÓ S.A.  
PAULA F. E. HERRERA  
FARMACEÚTICA  
Ma. 11.742

LABORATORIO BAGÓ S.A.  
NADINA M. H. YCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACEÚTICA  
Ma. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

4115



## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR GLIOSARTAN PLUS 40-80.

### NO tome Gliosartan Plus 40-80:

- Si es alérgico o posee intolerancia al Telmisartan o a cualquiera de los componentes restantes del comprimido (ver excipientes).
- Si es alérgico o posee intolerancia a la Hidroclorotiazida o a otros medicamentos derivados de las sulfonamidas.
- Si está cursando el segundo o tercer trimestre del embarazo.
- Si está en período de lactancia (amamantando).
- El tratamiento con **Gliosartan Plus 40-80** no debería ser iniciado en el embarazo.
- Si tiene problemas graves en el hígado, como por ejemplo obstrucción biliar (problema en el drenaje de la bilis desde la vesícula biliar).
- Si padece alguna enfermedad grave en el riñón.
- Si su médico determina que tiene niveles bajos de potasio o niveles altos de calcio en sangre, que no mejoran con el tratamiento.
- Si esta en tratamiento con un medicamento llamado aliskiren y tiene diabetes mellitus o enfermedad del riñón.

### Siempre debe comunicarle a su médico:

- Si padece presión arterial baja (hipotensión), que puede presentarse si está usted deshidratado (pérdida excesiva de agua corporal) o padece deficiencia de sales debido a un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sodio, diarrea, vómitos o en tratamiento de hemodiálisis.
- Si padece enfermedad en el riñón o trasplante renal.
- Si padece estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- Enfermedad del hígado.
- Problemas de corazón.
- Diabetes.
- Gota.
- Niveles elevados de una hormona llamada aldosterona.
- Lupus eritematoso (enfermedad del sistema inmunológico).

El tratamiento con Hidroclorotiazida puede causar un desequilibrio electrolítico en su cuerpo. Los síntomas característicos (del desequilibrio de líquido o electrolitos) incluyen sequedad de boca, debilidad, letargo (estado de somnolencia profunda y prolongada), inquietud, dolor o calambres musculares, náuseas y vómitos, fatiga de los músculos y un ritmo anormalmente rápido del corazón (más de 100 latidos por minuto). Si experimenta cualquiera de estos síntomas comuníquese a su médico.

Si va a ser sometido a una operación quirúrgica (cirugía) o a anestesia, debe informar que está tomando **Gliosartan Plus 40-80**.

La seguridad y eficacia de **Gliosartan Plus 40-80** no ha sido establecida aún en menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en esa población. Está indicado sólo para adultos.

Al igual que con todos los demás antagonistas de la angiotensina, Telmisartan puede ser menos efectivo para disminuir la presión de la sangre en raza negra.

ORIGINAL

4 1 1 5



**Siempre debe comunicarle a su médico si está utilizando medicamentos:**

- Que contienen litio.
- Asociados con niveles bajos de potasio en sangre como por ejemplo: diuréticos, laxantes, corticosteroides, una hormona llamada corticotrofina (ACTH), anfotericina, penicilina G sódica, aspirina y sus derivados.
- Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal común que contienen potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que pueden aumentar los niveles de potasio en sangre.
- Para el corazón (por ejemplo: digoxina, quinidina).
- Para trastornos mentales (por ejemplo: tioridazina, clorpromazina, levomepromazina)
- Otros utilizados para tratar la presión arterial alta, esteroides, analgésicos (por ejemplo: aspirina, ibuprofeno), medicamentos para el tratamiento del cáncer, gota, artritis y suplementos de vitamina D.

**Tratamientos medicamentosos simultáneos:** Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos. Su médico puede necesitar cambiar la dosis de esos otros medicamentos o tomar otras precauciones.

**Otras precauciones:**

- Es preferible no utilizar **Gliosartan Plus 40-80** durante los primeros tres meses del embarazo, por lo tanto, debe comunicarle a su médico si quiere quedar embarazada o si queda embarazada mientras lo está utilizando.
- No es probable que **Gliosartan Plus 40-80** afecte su capacidad para conducir o utilizar maquinaria, sin embargo durante el tratamiento, pueden aparecer ocasionalmente mareos y cansancio.
- **Gliosartan Plus 40-80** contiene lactosa y sorbitol, si usted tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de utilizar **Gliosartan Plus 40-80**.

**3.-¿CÓMO USAR GLIOSARTAN PLUS 40-80?**

La dosis habitual de **Gliosartan Plus 40-80** es de un comprimido al día cada 24 horas.

Puede tomarse junto con las comidas.

En pacientes con problemas de hígado, la dosis diaria será de 1 comprimido de **Gliosartan Plus 40**.

Si olvida tomar el medicamento, debe tomar la dosis tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Si por el contrario, no toma su comprimido un día, tome su dosis usual al día siguiente. Nunca tome una dosis doble con el fin de compensar la dosis olvidada.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, **Gliosartan Plus 40-80** puede tener efectos adversos, aunque solo algunas personas los padezcan.

Se han descripto: alteraciones de laboratorio (aumento de la creatinina, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinin-fosfoquinasa sanguínea, aumento del ácido úrico), alteración del ritmo/frecuencia cardíaco (arritmias cardíacas, taquicardia), pérdida brusca y transitoria de la conciencia, desvanecimiento, sensación de hormigueo (parestias), trastornos del sueño, insomnio, visión anormal, visión borrosa transitoria, vértigo (falta de estabilidad por sensación de movimiento del entorno o de uno mismo), alteraciones

3

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA F. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HAYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

4 1 1 5 FOLIO 18

respiratorias (incluyendo neumonitis y edema pulmonar, disnea, diarrea, boca seca), gases (flatulencias), dolor abdominal, constipación, ardor o acidez estomacal (dispepsia), vómitos, trastornos hepáticos (función hepática anormal), angioedema (hinchazón de los labios, cara lengua), trastornos de la piel (eritema, prurito, rash, aumento de la transpiración), picazón (urticaria), dolor de espalda, espasmos musculares, dolor muscular (mialgia), dolor articular (artralgia), dolor de piernas, calambres en las piernas, alteración de las sustancias de la sangre (hipokalemia, hiponatremia, hiperuricemia), infecciones (bronquitis, faringitis, sinusitis), trastornos de la presión arterial (hipotensión ortostática: disminución repentina de la presión arterial al querer incorporarse), dolor de pecho, síntomas tipo gripe, dolor, impotencia sexual (incapacidad para obtener o mantener una erección), ansiedad, depresión.

En pacientes que toman solo Telmisartan se han descrito adicionalmente: infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis), alteraciones de la sangre (anemia, trombocitopenia, eosinofilia), reacciones alérgicas (anafilaxia), aumento del potasio plasmático (hiperkalemia), e hipoglucemia (en pacientes diabéticos), trastornos cardíacos (bradicardia), malestar gástrico, alteraciones de piel (eczema, erupción por fármacos, erupción tóxica de la piel), dolor articular (artrosis), dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis), insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda, (astenia) debilidad, alteraciones de laboratorio (descenso de la hemoglobina).

En pacientes que toman solo Hidroclorotiazida se han descrito adicionalmente: inflamación de las glándulas salivales (sialadenitis), alteraciones de la sangre (anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia), reacciones alérgicas (anafilaxia), pérdida del control de la diabetes (aumento de azúcar en sangre), reducción del volumen intravascular, desbalance electrolítico, pérdida de apetito, aumento de glucosa plasmática (hiperglucemia), aumento de colesterol plasmático (hipercolesterolemia), nerviosismo, mareos, visión amarilla de los objetos (xantopsia), dificultad en la visión para enfocar bien los objetos lejanos (miopía aguda) y enfermedad del ojo que cursa con dolor intenso (glaucoma agudo de ángulo estrecho), trastornos vasculares (angeitis necrotizante), trastornos gastrointestinales (inflamación del páncreas, malestar gástrico), ictericia (coloración amarilla de piel y/o de los ojos), formación de ampollas o descamación en la capa superficial de la piel (necrólisis epidérmica tóxica), reacciones cutáneas similares al lupus eritematoso, inflamación de los vasos sanguíneos en piel (vasculitis cutáneas), aumento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol (fotosensibilidad), reactivación del lupus eritematoso sistémico, debilidad, trastornos urinarios (nefritis intersticial, disfunción renal), aumento de glucosa en orina (glucosuria), fiebre, alteraciones de laboratorio (aumento de los triglicéridos).

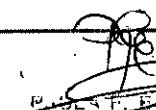
Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave, o si aprecia algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.


### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Hay disponible información limitada sobre el tratamiento de la sobredosis con este medicamento. Las manifestaciones de sobredosificación más prominentes con Telmisartan son hipotensión y taquicardia; también ocurrió bradicardia.

La sobredosificación con Hidroclorotiazida está asociada con depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia) y deshidratación, resultado de una excesiva diuresis. El signo más común y síntoma de sobredosificación son las náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede resultar en espasmos musculares y/o acentuación de las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glicósidos digitálicos o ciertas drogas antiarrítmicas.

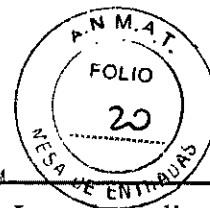
No obstante, se recomienda monitoreo estricto y tratamiento sintomático y de soporte

  
NADINA M. PRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.742

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. PRYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



dependiendo del tiempo desde la ingestión y severidad de los síntomas. Los electrolitos séricos y la creatinina deben ser monitoreados con frecuencia. Telmisartan no se elimina por hemodiálisis. El grado en que la Hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis no ha sido aún establecido.

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Gliosartan Plus 40-80**, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de Toxicología, en especial:

- \* **Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247**
- \* **Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115**
- \* **Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

## 5. CONSERVACIÓN DE GLIOSARTAN PLUS 40-80

Conservar a una temperatura no mayor a 30° C. Mantener en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice **Gliosartan Plus 40-80** después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Gliosartan Plus 40-80

Los principios activos de **Gliosartan Plus 40-80** son Telmisartan e Hidroclorotiazida. Cada comprimido contiene:

- **Gliosartan Plus 40:** Telmisartan 40 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: Hidróxido Sódico, Polividona, Meglumina, Sorbitol, Estearato Magnésico, c.s. Lactosa, Celulosa Microcristalina, Óxido de Hierro Rojo, Glicolato Sódico de Almidón, Almidón de Maíz, Estearato Magnésico, c.s.
- **Gliosartan Plus 80:** Telmisartan 80 mg, Hidroclorotiazida: 12,5 mg Excipientes: Hidróxido Sódico, Polividona, Meglumina, Sorbitol, Estearato Magnésico, c.s. Lactosa, Celulosa Microcristalina, Óxido de Hierro Rojo, Glicolato Sódico de Almidón, Almidón de Maíz, Estearato Magnésico, c.s.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Envases conteniendo 14, 28, 56 y 98 comprimidos para cada presentación.

Elaborado en: Boehringer Ingelheim Pharma KG, Strasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fraccionado y empacado en: Boehringer Ingelheim do Brasil, Quimica e Farmaceutica Ltda. – Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km. 286 – Itapecerica da Serra – San Pablo – Brasil.

Importado por: Boehringer Ingelheim Argentina

Distribuido por: Laboratorios Bagó S.A.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 49.965.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos - Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

JULIANA ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
C.E. 11.742

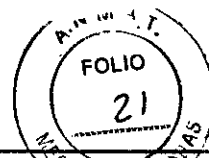
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HAYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACEÚTICA  
Ma. 11.832

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud



ORIGINAL

4115



AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "Glisartan Plus 40-80" DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

*fy*

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PAULA E. ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11 742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACEUTICA  
Ma. 11 832

Ética al servicio de la salud