



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N° **6728**

BUENOS AIRES, 01 NOV 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018504-10-7 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 para la Especialidad Medicinal denominada GLIOSARTAN PLUS 40 y GLIOSARTAN PLUS 80 / TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 40mg - 80mg; 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.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

5.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N°**

**6 7 2 8**

Que a fojas 83 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLIOSARTAN PLUS 40 y GLIOSARTAN PLUS 80 / TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA, aprobada por Certificado N° 49.965 y Disposición N° 5982/01, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 20, 21 a 39 y 40 a 58.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5982/01 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 20 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

S.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N°**

**6 7 2 8**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.965 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018504-10-7

DISPOSICION N° **6 7 2 8**

js

**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **6728** ..... 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 y GLIOSARTAN PLUS 80 / TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 40mg - 80mg.-

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

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

S.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 266/04.-	Prospectos de fs. 2 a 20, 21 a 39 y 40 a 58, corresponde desglosar de fs. 2 a 20.-

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



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.965 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes **01 NOV 2010** de.....de 2010

Expediente Nº 1-0047-0000-018504-10-7

DISPOSICIÓN Nº **6728**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO****Gliosartan Plus 40****Gliosartan Plus 80****Telmisartan****Hidroclorotiazida****Comprimidos.****Industria Alemana****CONDICIÓN DE EXPENDIO: EXPENDIO BAJO RECETA.****FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA****Gliosartan Plus 40****Cada comprimido bicapa contiene:**

<b>Telmisartan</b> .....	<b>40,00 mg</b>
<b>Hidroclorotiazida</b> .....	<b>12,50 mg</b>
<b>Excipientes</b>	
Hidróxido de Sodio .....	3,36 mg
Polividona K25 .....	12,00 mg
Meglumina .....	12,00 mg
Estearato de Magnesio .....	4,00 mg
Sorbitol .....	168,64 mg
Lactosa .....	112,17 mg
Celulosa Microcristalina .....	64,00 mg
Óxido de Hierro Rojo .....	0,33 mg
Glicolato de Almidón Sódico .....	4,00 mg
Almidón de Maíz desecado .....	6,00 mg
Estearato de Magnesio .....	1,00 mg

**Gliosartan Plus 80****Cada comprimido bicapa contiene:**

<b>Telmisartan</b> .....	<b>80,00 mg</b>
<b>Hidroclorotiazida</b> .....	<b>12,50 mg</b>

**Excipientes**

Hidróxido de Sodio .....	6,72 mg
Polividona K25 .....	24,00 mg
Meglumina .....	24,00 mg
Sorbitol .....	337,28 mg
Óxido de Hierro Rojo .....	0,33 mg
Estearato de Magnesio .....	8,00 mg
Lactosa .....	112,17 mg
Celulosa Microcristalina .....	64,00 mg
Glicolato de Almidón Sódico .....	4,00 mg
Almidón de Maíz desecado .....	6,00 mg
Estearato de Magnesio .....	1,00 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihipertensivo.

**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** 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**, 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. 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, 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.



Se desconocen, por el momento, los efectos beneficiosos de la combinación Telmisartan e Hidroclorotiazida sobre la mortalidad y la morbilidad cardiovascular.

### ***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 co-administración 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 morbimortalidad cardiovascular.

### **Farmacocinética**

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 (AUC) 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 pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. La farmacocinética de Telmisartan administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis 20-160 mg con aumentos en las concentraciones

plasmáticas ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) proporcionalmente superiores a dosis progresivamente mayores. No hay acumulación plasmática significativa luego de la administración repetida.

#### *Hidroclorotiazida*

Luego de la administración oral de **Gliosartan Plus**, las concentraciones máximas de Hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1-3 horas post dosis.

#### *Biodisponibilidad*

En base a la excreción renal acumulativa de Hidroclorotiazida la biodisponibilidad absoluta fue alrededor de 60%.

#### *Distribución, biotransformación y excreción*

##### *Telmisartan*

Se une en un 99,5% a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina y a la glicoproteína alfa-1 ácida. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 500 litros, lo cual indica penetración a los tejidos.

Se elimina en las heces, por vía biliar. Se metaboliza por conjugación a una forma inactiva. Las enzimas del citocromo P450 no están involucradas en el metabolismo de Telmisartan. La depuración plasmática total después de la administración oral es de aproximadamente 1000 ml/min. La vida media de eliminación terminal es de más de 20 horas.

##### *Hidroclorotiazida*

Tiene 64% de unión a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es de 0,83-1,14 l/kg. No se metaboliza, y se excreta sin cambios por la orina. La depuración renal es de alrededor de 250-300 ml/min. La vida media de eliminación terminal es de 10 a 15 horas.

#### *Grupos especiales de población*

**Pacientes ancianos:** La farmacocinética de Telmisartan no difiere entre los pacientes ancianos y los menores de 65 años.

**Sexo (género):** Las concentraciones de Telmisartan son por lo general 2-3 veces mayores en las mujeres que en los varones. Sin embargo en ensayos clínicos no se han

encontrado en mujeres elevaciones significativas de la respuesta de la presión arterial ni de la incidencia de hipotensión ortostática. No se requiere ajuste de dosis.

**Pacientes con insuficiencia renal:** La excreción renal no contribuye a la depuración de Telmisartan. En base a la escasa experiencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (depuración de creatinina 30–60 ml/min, media aprox. 50 ml/min) no se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal reducida. Telmisartan no se elimina de la sangre por hemodiálisis. En pacientes con función renal insuficiente la velocidad de eliminación de Hidroclorotiazida está reducida. En un estudio realizado en pacientes con una depuración media de creatinina de 90 ml/min la vida media de eliminación de Hidroclorotiazida estaba aumentada. La vida media de eliminación en pacientes funcionalmente anéfricos es de alrededor de 34 horas.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta hasta casi el 100%. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática.

## 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.

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 yuxtglomerulares 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 túbulos 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. Sin embargo los estudios en animales indicaron cierto potencial riesgoso de Telmisartan en el desarrollo postnatal de la descendencia: peso corporal inferior, retraso en abrir los ojos, mortalidad más elevada.

#### **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Gliosartan Plus** debe ser administrado una vez al día.

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

**Gliosartan Plus 80/12,5 mg** debe ser administrado a pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con **Gliosartan 80 mg** o Hidroclorotiazida 12,5 mg o con **Gliosartan Plus 40/12,5 mg**.

En pacientes cuya presión arterial está inadecuadamente controlada por 25 mg de Hidroclorotiazida una vez al día, puede cambiarse a **Gliosartan Plus** (Telmisartan 80 mg/Hidroclorotiazida 12,5 mg) una vez al día.

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

Ingerir inmediatamente después de extraído de su envase original.

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

Si fuera necesario, puede administrarse junto con otro antihipertensivo.

**Insuficiencia renal:** Debido al componente tiazídico, **Gliosartan Plus** no debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración 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 40/12,5 mg diariamente.

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

**Pacientes pediátricos y adolescentes:** No se recomienda usar **Gliosartan Plus** 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 (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.

Colestasis y trastornos obstructivos biliares.

En caso de una rara condición hereditaria, la cual puede ser incompatible con alguno de los excipientes del producto, el uso del producto está contraindicado (ver "ADVERTENCIAS").

### ADVERTENCIAS

#### *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 con **Gliosartan Plus** 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** no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min). No existe experiencia con **Gliosartan Plus** en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón. Existe una limitada experiencia con **Gliosartan Plus** 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**.

#### ***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) a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

#### ***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 ejemplo: 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.

#### ***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**.

#### ***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.

#### ***Sorbitol***

La dosis máxima diaria recomendada de **Gliosartan Plus** 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 la rara condición hereditaria de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

#### ***Lactosa***

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

#### ***Otras***

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 cerebrovascular.

#### ***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.

**PRECAUCIONES**

**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** 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 disbalance 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 disbalance 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. Si bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con **Gliosartan Plus**, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. La administración conjunta de **Gliosartan Plus** con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio, debe realizarse con precaución.

No existe evidencia de que **Gliosartan Plus** 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.

### **Embarazo y Lactancia**

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo.

El uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II esta 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.

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.

#### **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.

#### **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**. La co-administración simultánea de **Gliosartan Plus** y litio sólo debe hacerse bajo supervisión médica. Se recomienda monitorizar los niveles de litio en pacientes tratados concomitantemente con **Gliosartan Plus**.

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 ejemplo: suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio), podría provocar respectivamente, hipo o hiperkalemia. Si estas drogas van a prescribirse simultáneamente con **Gliosartan Plus** 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 puntas.

Telmisartan podría incrementar el efecto de otros antihipertensivos.

La co-administración de Telmisartan no resultó en una interacción de significancia clínica con: digoxina, warfarina, 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 (AINE), incluidos aspirina a régimen de dosis como antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINE 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 AINE puede 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 AINE y **Gliosartan Plus** 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  $AUC_{0-24}$  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 co-administra 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 co-administración 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.

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.

## REACCIONES ADVERSAS

La incidencia general de eventos adversos reportada con **Gliosartan Plus** resultó comparable a la reportada para Telmisartan solo en estudios randomizados 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**, basado en la experiencia de Telmisartan o Hidroclorotiazida por separado, son detalladas posteriormente.

**Telmisartan más Hidroclorotiazida**

**Alteraciones 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 neumonitis y edema pulmonar), disnea.

**Trastornos gastrointestinales:** diarrea, boca seca, flatulencia, dolor abdominal, constipación, dispepsia, vómitos, gastritis.

**Trastornos hepatobiliares:** trastornos hepáticos, función hepática anormal.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** angioedema, eritema, prurito, rash, aumento de la transpiración, urticaria.

**Trastornos musculoesqueléticos, 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 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.

**Telmisartan**

Eventos adicionales reportados en estudios clínicos con monoterapia con Telmisartan en la indicación de hipertensión o en pacientes de 55 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 inmune:** reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

***Trastornos del metabolismo y la nutrición:*** hiperkalemia.

***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 musculoesqueléticos, 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).

***Alteraciones 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 inmune:*** reacciones anafilácticas, alergia.

***Trastornos endocrinos:*** pérdida del control de la diabetes.

***Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*** causa o exacerba la depleción de volumen, desbalance electrolítico, anorexia, pérdida de apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia.

***Trastornos psiquiátricos:*** nerviosismo.

***Trastornos del sistema nervioso:*** mareos.

***Trastornos oculares:*** xantopsia.

***Trastornos vasculares:*** angeitis necrotizante (vasculitis).

***Trastornos gastrointestinales:*** pancreatitis, malestar gástrico.

***Trastornos hepato biliares:*** ictericia (ictericia hepatocelular 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 musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso:*** debilidad.

**Trastornos renales y urinarios:** nefritis intersticial, disfunción renal, glucosuria.

**Trastornos generales:** fiebre.

**Alteraciones 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 una sobredosificación 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.**

**PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 14, 28, 56 y 98 comprimidos para cada concentración.

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

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

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 49.965**

**Fecha de última revisión:**

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



**Investigación y Tecnología Argentina**

**Elaborado en: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,**

**Ingelheim am Rhein, ALEMANIA.**

**Importado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**

**Av. Del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel. 4704-8333**

**Distribuido por 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.**