

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Gliosartan Plus 40 – 80**

Telmisartán 40 - 80 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

**Comprimidos Bicapa**

EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

**Gliosartan Plus 40:** cada Comprimido Bicapa contiene: Telmisartán 40 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: Hidróxido de Sodio; Polividona K-25; Meglumina; Sorbitol; Estearato de Magnesio; Lactosa; Celulosa Microcristalina; Óxido de Hierro Rojo; Glicolato de Almidón Sódico; Almidón de Maíz Desechado.

**Gliosartan Plus 80:** cada Comprimido Bicapa contiene: Telmisartán 80 mg; Hidroclorotiazida: 12,5 mg. Excipientes: Hidróxido de Sodio; Polividona K-25; Meglumina; Sorbitol; Estearato de Magnesio; Lactosa; Celulosa Microcristalina; Óxido de Hierro Rojo; Glicolato de Almidón Sódico; Almidón de Maíz Desechado.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Antihipertensivo.** Código ATC: C09DA07

#### **INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Como tratamiento combinado a dosis fija, **Gliosartan Plus** está indicado en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con monoterapia de Telmisartán o Hidroclorotiazida (HCT).

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

##### **Acción farmacológica**

**Gliosartan Plus** es una combinación de Telmisartán (bloqueador 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.

##### **Telmisartán**

Telmisartán es un bloqueador específico de los receptores de la angiotensina II del tipo 1 (AT1) que se toma por vía oral y es eficaz. Desplaza la angiotensina II con gran afinidad desde su lugar de unión al subtipo de los receptores AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

Telmisartán no tiene actividad agonista parcial en el receptor AT1. Se une selectivamente al receptor AT1, y la unión es prolongada. No muestra afinidad por otros receptores, ni siquiera por los AT2 ni por 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 Telmisartán.

Telmisartán disminuye el nivel plasmático de la aldosterona. No inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. No inhibe la enzima convertidora de angiotensina (quininasa II), la enzima que también degrada la bradiquinina; por lo tanto, no se espera que potencie los efectos adversos de la bradiquinina.

En el hombre, una dosis de 80 mg de Telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitorio de Telmisartán se mantiene 24 horas y se registra aún a las 48 horas.

### ***Hidroclorotiazida***

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce totalmente. Las tiazidas reabsorben los electrolitos por mecanismos tubulares renales, y esto aumenta directamente la eliminación de sodio y cloruros en cantidades casi iguales. La acción diurética de Hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de la aldosterona con el consiguiente aumento de potasio en la orina y pérdida de bicarbonato y disminución del potasio sérico. Cabe suponer que, mediante el bloqueo del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de Telmisartán tenga tendencia a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos.

Con las hidroclorotiazidas, la diuresis se presenta a las 2 horas, y el efecto máximo se observa a las 4 horas aproximadamente, mientras que la acción se mantiene alrededor de 6-12 horas, el efecto antihipertensivo dura hasta 24 horas.

### **Farmacodinamia**

#### ***Telmisartán***

Después de la primera dosis de Telmisartán, la actividad antihipertensiva se torna evidente dentro de las 3 horas en forma gradual. La reducción máxima de la presión arterial generalmente se logra a las 4 semanas de empezado el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

El efecto antihipertensivo se mantiene constante 24 horas después de la ingesta e incluye las últimas 4 horas antes de la siguiente dosis, tal como se muestra en las mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se ha confirmado por relaciones valle-pico uniformemente por encima del 80 % después de dosis de 40 y 80 mg en estudios clínicos controlados con placebo.

Hay una tendencia aparente hacia una relación entre la pauta posológica y el tiempo transcurrido hasta la recuperación de la presión arterial sistólica inicial. En este aspecto, los datos relativos a la presión arterial diastólica no son uniformes.

En pacientes hipertensos, Telmisartán reduce tanto la presión sistólica como la diastólica sin afectar la frecuencia cardíaca. La eficacia antihipertensiva de Telmisartán se ha comparado con la de agentes antihipertensivos representativos de otras clases (en estudios clínicos en los que se comparó Telmisartán con otros agentes como amlodipina, atenolol, enalapril, Hidroclorotiazida, losartán, lisinopril, ramipril y valsartán).

Después de la interrupción abrupta del tratamiento con Telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores previos al tratamiento en un período de varios días sin indicios de rebote.

Se ha demostrado en estudios clínicos que el tratamiento con Telmisartán está asociado con reducciones estadísticamente significativas de la masa ventricular izquierda y del índice de masa ventricular izquierda en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. Se ha demostrado en estudios clínicos (que incluyen comparadores tales como losartán, ramipril y valsartán) que el tratamiento con Telmisartán está asociado con reducciones

estadísticamente significativas de la proteinuria (incluidas la microalbuminuria y la macroalbuminuria) en pacientes con hipertensión y nefropatía diabética.

En estudios clínicos comparados, en los pacientes tratados con Telmisartán la incidencia de tos seca fue significativamente más baja que en los que recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

### ***Hidroclorotiazida***

La Hidroclorotiazida inhibe la reabsorción del sodio principalmente en el túbulo distal, por lo que puede eliminarse un máximo de alrededor del 15 % del sodio filtrado por los glomérulos. El grado de eliminación de cloruros es prácticamente equivalente al de la eliminación de sodio. La eliminación de potasio también aumenta por la Hidroclorotiazida y se determina esencialmente por la eliminación de potasio en el túbulo distal y el túbulo colector (aumento del intercambio iónico de sodio y potasio). Las dosis altas de Hidroclorotiazida pueden aumentar la eliminación de bicarbonato como resultado de la inhibición de la anhidrasa carbónica, lo que produce la alcalinización de la orina. El efecto salurético / diurético de la Hidroclorotiazida no resulta afectado significativamente por la acidosis o la alcalosis.

Al principio, la tasa de filtración glomerular está levemente reducida.

Durante el tratamiento a largo plazo con Hidroclorotiazida, se reduce la eliminación de calcio a través de los riñones, lo que puede causar hipercalcemia.

En pacientes hipertensos, la Hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo. Sin embargo, el mecanismo aún debe aclararse adecuadamente. Se ha argumentado, por ejemplo, que el efecto de los diuréticos tiazídicos en torno a la reducción del tono vascular se debe a una disminución de la concentración de sodio en la pared vascular y, por ende, a un menor grado de respuesta a la norepinefrina.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (*clearance* de creatinina menor que 30 ml/min y/o creatinina sérica por encima de 1,8 mg/100 ml), la Hidroclorotiazida prácticamente no tiene efecto alguno.

En pacientes con diabetes insípida renal y sensible a la vasopresina (HAD), la Hidroclorotiazida tiene un efecto antidiurético.

### ***Prevención de morbilidad y mortalidad***

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de Telmisartán, ramipril y la combinación de Telmisartán y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25620 pacientes de 55 años o más, con antecedentes de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, o diabetes *mellitus* acompañado de evidencia de daño en órganos efectores (por ejemplo 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: Telmisartán 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), o la combinación de Telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n=8502). El tiempo de seguimiento y observación promedio fue de 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 la randomización y un 14 % adicional presentaba mediciones de presión arterial superiores a 140 / 90 mm Hg. Al inicio, el porcentaje total de pacientes con antecedentes de diabetes fue de 38% y un 3% adicional 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 Telmisartán que para ramipril o la combinación de Telmisartán y ramipril, a pesar de que la población del estudio había sido pre-evaluada para la tolerancia al tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los análisis de los eventos adversos que llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento y los eventos adversos serios, mostraron que la tos y el angioedema fueron reportados menos frecuentemente en pacientes tratados con Telmisartán que en pacientes tratados con ramipril, mientras que hipotensión fue reportado en pacientes con Telmisartán más frecuentemente.

Telmisartán 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 Telmisartán (16,7%), ramipril (16,5%) y la combinación Telmisartán más ramipril (16,3%). La tasa de riesgo para Telmisartán 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.

El Telmisartán mostró eficacia similar a ramipril respecto de diversos criterios de valoración 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 vs placebo [128]. La tasa de riesgo de Telmisartán vs ramipril para esta evaluación de punto final en ONTARGET fue 0,99 (97,5% IC 0,90 – 1,08, p (no inferioridad) = 0,0004).

Combinar Telmisartán con ramipril no agregó mayor beneficio sobre ramipril o Telmisartán 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 Telmisartán y ramipril no está recomendado en esta población.

Los estudios epidemiológicos demostraron que el tratamiento a largo plazo con Hidroclorotiazida disminuye el riesgo de morbilidad y mortalidad por afecciones cardiovasculares.

### **Farmacocinética**

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

#### ***Telmisartán***

##### ***Absorción***

El pico de concentración plasmática (C<sub>máx</sub>) se alcanza de 0,5 - 1,5 horas luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de Telmisartán 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 Telmisartán se ha ingerido junto con la comida como en ayunas. No es de esperar que la pequeña disminución del ABC provoque una disminución de la eficacia terapéutica.

##### ***Distribución***



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.

#### *Biotransformación*

Después de la administración intravenosa u oral de Telmisartán radiomarcado C14, la mayor parte de la dosis (mayor a 97 %) se eliminó en las heces por excreción biliar. En la orina se encontraron únicamente cantidades ínfimas.

Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo. El glucurónido del compuesto original es el único metabolito identificado en humanos.

Después de una dosis única de Telmisartán radiomarcado C14, el glucurónido representa aproximadamente el 11 % de la radioactividad plasmática. Las isoenzimas del citocromo P450 no intervienen en el metabolismo del Telmisartán.

#### *Eliminación*

La depuración plasmática total (CL<sub>tot</sub>) es elevada (aproximadamente 900 ml/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1500 ml/min). La vida media de eliminación terminal fue mayor a 20 horas.

#### *Linealidad*

La farmacocinética de Telmisartán administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis 20 – 160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (C<sub>máx</sub> y ABC) con dosis progresivamente mayores. No hay acumulación plasmática significativa luego de la administración repetida.

### ***Hidroclorotiazida***

#### *Absorción*

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

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

#### *Distribución*

Tiene 64 % de unión a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es de 0,8 – 0,3 l/kg.

#### *Biotransformación*

La Hidroclorotiazida no se metaboliza en humanos y se elimina casi en su totalidad como droga inalterada en la orina.

#### *Eliminación*

Alrededor del 60 % de la dosis oral se elimina como droga inalterada dentro de las 48 horas. La depuración renal es de alrededor de 250-300 ml/min. La vida media de eliminación terminal es de 10 a 15 horas.

### ***Poblaciones especiales***

#### *Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética de Telmisartán no difiere entre los pacientes más jóvenes y los pacientes de edad avanzada.

#### *Diferencias de género (sexo)*

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de Telmisartán según el género: la C<sub>máx</sub> y ABC son aproximadamente 3 y 2 veces mayores en las mujeres que en los hombres, respectivamente, sin influencia relevante en la eficacia. No se requiere ajuste de dosis. Se observó una tendencia al aumento de la concentración plasmática de la

Hidroclorotiazida en la mujer más que en el hombre, pero el dato no se consideró clínicamente relevante.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Se observaron concentraciones plasmáticas menores en pacientes con insuficiencia renal dializados. El Telmisartán se une en alto grado a las proteínas plasmáticas en los pacientes con insuficiencia renal y no se elimina por diálisis. La vida media de eliminación no varía en los pacientes con insuficiencia renal.

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.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

En estudios preclínicos de seguridad realizados con la administración conjunta de Telmisartán 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 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 Telmisartán.

Telmisartán 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 Telmisartán 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 Telmisartán al desarrollo fetal (aumento del número de resorciones tardías en conejos) y al desarrollo posnatal de la descendencia: bajo peso corporal, retardo en la apertura de los ojos y mortalidad elevada.

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

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:

##### **Adultos**

**Gliosartan Plus** se debe tomar una vez al día. La dosis de Telmisartán se puede aumentar antes de cambiar por **Gliosartan Plus**. Se puede considerar el cambio directo de monoterapia por tratamiento de combinación a dosis fija.

**Gliosartan Plus 40** se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con Gliosartan 40 (Telmisartán 40 mg) o Hidroclorotiazida 12,5 mg.

**Gliosartan Plus 80** se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con Gliosartan 80 (Telmisartán 80 mg) o con **Gliosartan Plus 40** (Telmisartán 40 / Hidroclorotiazida 12,5 mg).

Debe corregirse la disminución del sodio o del volumen plasmático antes de iniciar el tratamiento con **Gliosartan Plus**.

El máximo efecto antihipertensivo con **Gliosartan Plus** generalmente se alcanza a las 4-8 semanas de empezado el tratamiento.

De ser necesario, **Gliosartan Plus** se puede administrar con otros fármacos antihipertensivos. Hubo buena tolerancia y efecto en pacientes tratados por hipertensión severa con Telmisartán en dosis máximas de 160 mg como monoterapia y combinado con Hidroclorotiazida 12,5-25 mg diarios.

#### **Modo de administración**

Los Comprimidos Bicapa de **Gliosartan Plus** deben ingerirse enteros con líquido. **Gliosartan Plus** se puede tomar con la comida o lejos de ella.

Dadas las propiedades higroscópicas de los Comprimidos Bicapa, se los debe retirar del blíster sellado poco antes de la administración.

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Insuficiencia renal***

**Gliosartan Plus** no se debe administrar a pacientes con disfunción renal grave (*clearance* de creatinina menor a 30 ml/min) debido al componente Hidroclorotiazida. Para esta población se prefiere administrar diuréticos de asa en lugar de tiazidas. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa, pero no indicadora de efectos renales adversos y, por lo tanto, no se considera necesario modificar la dosis. Se recomienda controlar la función renal periódicamente.

El Telmisartán no se elimina por hemofiltración y no es dializable.

##### ***Insuficiencia hepática***

En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis no debe superar 40 mg de Telmisartán una vez por día. Los diuréticos tiazídicos se deben usar con precaución en los pacientes con alteración de la función hepática.

##### ***Pacientes de edad avanzada***

No es necesario modificar la dosis.

##### ***Niños y adolescentes***

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de **Gliosartan Plus** en los menores de 18 años. El uso de **Gliosartan Plus** en niños y adolescentes no está recomendado.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como Hidroclorotiazida.
- Embarazo. Lactancia.
- Insuficiencia hepática severa, coma hepático, precoma hepático.
- Insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina < 30 ml/min), creatinina sérica mayor a 1,8 mg/100 ml, anuria o glomerulonefritis aguda.

- Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Hiponatremia resistente al tratamiento.
- Hipovolemia.
- Hiperuricemia / gota sintomática.
- El uso concomitante de **Gliosartan Plus** con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes *mellitus* o insuficiencia renal (índice de filtrado glomerular menor a 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.

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.

### Pacientes con hipovolemia y/o hiponatremia

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**. Se han observado casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náusea, desorientación progresiva, apatía) con la administración de Hidroclorotiazida.

### Insuficiencia hepática

**Gliosartan Plus** no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el Telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de Telmisartán.

**Gliosartan Plus** se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque una mínima alteración del equilibrio de fluidos y electrolitos puede causar coma hepático. No se han hecho estudios clínicos 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 (*clearance* de creatinina menor a 30 ml/min) (ver “CONTRAINDICACIONES”). 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.

El Telmisartán no se elimina por hemofiltración y no es dializable.

### 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 bloqueador 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 dependen 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.

#### **Efectos metabólicos y endocrinos**

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 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 Telmisartán podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos.

El riesgo de hipokalemia es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis intensa, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente Telmisartán de **Gliosartan Plus**, puede producir hiperkalemia. Sin 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*.

Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o los sustitutos potásicos de la sal se deben coadministrar con precaución con **Gliosartan Plus**.

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.

#### **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, prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con **Gliosartan Plus**.

#### **Cardiopatía isquémica**

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

#### **General**

Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la Hidroclorotiazida en el paciente con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en el paciente con tales antecedentes.

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Se han informado casos de reacciones de fotosensibilidad con la administración de diuréticos tiazídicos (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Si se presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento. Si se considera esencial reiniciar el tratamiento, se debe recomendar proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

#### **Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho**

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a derrame coroideo y defecto del campo visual, 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.

#### **Cáncer de piel no melanoma**

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) (carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de Hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el

registro nacional danés de cáncer (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Los efectos fotosensibilizantes de la Hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se debe informar a los pacientes tratados con Hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se deben indicar a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de Hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

#### **Toxicidad respiratoria aguda**

Se han notificado casos severos muy infrecuentes de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar Hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de Hidroclorotiazida. Al inicio, los síntomas incluyen disnea, fiebre, deterioro de la función pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender **Gliosartan Plus** y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar Hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de Hidroclorotiazida.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### ***Interacciones relacionadas con Telmisartán***

El Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos.

La coadministración de Telmisartán no causó una interacción clínicamente significativa con digoxina, warfarina, Hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. Se observó un aumento del 20 % en la concentración mínima media de la digoxina en plasma (39 % en un solo caso); por lo que se debe controlar periódicamente el nivel de digoxina en plasma.

En un estudio, la coadministración de Telmisartán y ramipril aumentó hasta 2,5 veces el ABC 0-24 y la C<sub>máx</sub> de ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Se han informado casos de aumento reversible de la concentración sérica de litio y de mayor toxicidad durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la ECA, y también de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, lo que incluye el Telmisartán. Además, la eliminación del litio vía renal disminuye con la administración de tiazidas, de manera que el riesgo de toxicidad por litio podría aumentar con **Gliosartan Plus**. La administración concomitante de litio y **Gliosartan Plus** debe ser controlada por el médico, así como el nivel sérico de litio durante el tratamiento conjunto.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre ellos, el ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatoria, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y los AINE no selectivos, puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados. Los compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina, como el Telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. El paciente que recibe AINE y Telmisartán debe ser correctamente hidratado y se le debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado.

Se ha informado disminución del efecto antihipertensivo de agentes como el Telmisartán durante el uso combinado con AINE por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas

La coadministración de AINE puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de las tiazidas en algunos pacientes.

***Interacciones relacionadas con Hidroclorotiazida***

El efecto antihipertensivo de la HCT puede verse potenciado por otros diuréticos, agentes antihipertensivos, guanetidina, metildopa, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, otros bloqueantes del receptor de angiotensina II, inhibidores de la recaptación de dopamina, bloqueadores de los receptores beta, nitratos, barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores o por el consumo de alcohol.

Los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, indometacina) pueden reducir el efecto antihipertensivo y diurético de la HCT. En pacientes que toman dosis altas de salicilatos, puede potenciarse el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. En pacientes que presentan hipovolemia durante el tratamiento con HCT, la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos puede provocar una insuficiencia renal aguda.

La coadministración de tiazidas (incluida la Hidroclorotiazida) y alopurinol puede aumentar la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

La coadministración de tiazidas y amantadina puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la amantadina.

El riesgo de la aparición de hiperglucemia aumenta con la administración concomitante de HCT y bloqueantes de los receptores beta.

El efecto de la insulina o los antidiabéticos orales, los agentes reductores del ácido úrico, así como de la norepinefrina y la epinefrina, puede resultar atenuado con el uso concomitante de HCT. Por ende, puede ser necesario modificar la pauta posológica de la insulina o antidiabético oral.

En el tratamiento concomitante con glucósidos cardíacos, debe recordarse que la sensibilidad miocárdica a los glucósidos cardíacos se verá incrementada por la hipokalemia y/o hipomagnesemia que se presente durante el tratamiento con HCT, lo cual potencia los efectos y los efectos adversos de estos glucósidos cardíacos.

El uso concomitante de HCT y diuréticos caluréticos (por ejemplo, furosemida), glucocorticoides, ACTH, carbenoxolona, penicilina G, salicilatos, anfotericina B, antiarrítmicos o laxantes puede provocar una mayor pérdida de potasio.

En el caso de deshidratación causada por diuréticos, existe un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular durante la administración de dosis altas de productos de contraste yodados. Es necesaria la rehidratación antes de la administración de los productos yodados.

El uso concomitante de natriuréticos, diuréticos y antidepresivos, antipsicóticos o antiepilépticos puede provocar una mayor pérdida de sodio.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos y agentes citotóxicos (por ej. ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) puede reducir la eliminación renal de agentes citotóxicos. Cabe esperar una mayor toxicidad sobre la médula ósea (especialmente granulocitopenia).

Los agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos. Esto se debe, probablemente, a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado estomacal. En cambio, los medicamentos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos. Los diuréticos aumentan los niveles de litio en plasma. Dado que la administración concomitante de HCT y litio hace que se potencien los efectos cardio y neurotóxicos del litio debido a su menor eliminación, debe controlarse el nivel de litio en los pacientes que reciben



HCT y litio. En los pacientes con poliuria por la acción del litio, los diuréticos pueden tener un efecto antidiurético paradójico.

La HCT puede potenciar o prolongar el efecto de los relajantes musculares similares al curare. En los casos en que no es posible interrumpir el tratamiento con HCT antes del uso de relajantes musculares similares al curare, se debe informar al anestesista sobre el tratamiento con HCT.

El uso concomitante de colestiramina o colestipol reduce la absorción de HCT. Sin embargo, puede minimizarse la interacción mediante la dosificación escalonada de Hidroclorotiazida y de resinas, de modo que la Hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas.

El uso concomitante con vitamina D puede reducir la eliminación de calcio a través de la orina y potenciar el aumento de calcio en suero.

Durante la administración concomitante con sales de calcio, puede presentarse hipercalcemia debido al aumento de la recaptación tubular del calcio.

El uso concomitante con ciclosporina puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones similares a las de la gota.

Las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Durante el uso concomitante de metildopa, fueron poco frecuentes los informes de hemólisis causada por la formación de anticuerpos contra la Hidroclorotiazida.

La Hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas adrenérgicas, como la norepinefrina.

El efecto reductor del nivel de potasio que tiene la Hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrativo de potasio que tiene el Telmisartán. Sin embargo, se podría prever que este efecto de la Hidroclorotiazida en el potasio sérico fuera potenciado por otros fármacos relacionados con pérdida de potasio e hipokalemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y sus derivados).

Si se deben coadministrar estos fármacos con **Gliosartan Plus** se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Al contrario, según la experiencia con otros fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, la coadministración de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (por ejemplo, heparina sódica) puede aumentar el nivel de potasio sérico.

Si se deben coadministrar estos fármacos con **Gliosartan Plus**, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Se recomienda monitorear el nivel de potasio en suero periódicamente cuando se administra **Gliosartan Plus** con fármacos afectados por los niveles anómalos de potasio en suero, como los glucósidos de la digitalis, los agentes antiarrítmicos y los fármacos que causan taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes*.

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

#### ***Fertilidad***

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos con la combinación fija o con los componentes individuales.

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

#### ***Embarazo***

##### *Telmisartán*

No se recomienda el uso de bloqueadores de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo y no debe iniciarse durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, deberá interrumpirse inmediatamente y si es apropiado, deberá iniciarse una terapia alternativa.

Al menos que la continuación del tratamiento con bloqueadores 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.

Estudios preclínicos con Telmisartán no indicaron efecto teratogénico, pero sí mostraron fetotoxicidad.

El uso de bloqueadores de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

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

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 control de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado bloqueadores de los receptores de la angiotensina II deben ser monitoreados de cerca por posible hipotensión.

#### *Hidroclorotiazida*

La experiencia acumulada con Hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.

La Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la Hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ejemplo, ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La Hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento.

#### *Lactancia*

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

#### **Advertencia sobre excipientes**

##### *Pacientes con intolerancia a la lactosa*

La dosis máxima diaria recomendada de **Gliosartan Plus** contiene aproximadamente 112 mg de lactosa en la concentración de 40 / 12,5 mg y 80 / 12,5 mg.

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

##### *Sorbitol / fructosa*

La dosis máxima diaria recomendada de **Gliosartan Plus** contiene aproximadamente 169 mg de sorbitol en la concentración 40 / 12,5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de 80 / 12,5 mg.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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. La capacidad para conducir vehículos o trabajar puede verse afectada si no se toman las precauciones adecuadas.

### **REACCIONES ADVERSAS**

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

A continuación, se muestran las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos o la experiencia poscomercialización con Telmisartán / Hidroclorotiazida o con los componentes como monoterapia, clasificadas por órgano y sistema (MedDRA).

#### **Infecciones e infestaciones**

Bronquitis (1), faringitis (1), sinusitis (1), infecciones del tracto respiratorio superior (2), infecciones de las vías urinarias (2), cistitis (2), sepsis (incluye desenlace mortal) (2).

#### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y pólipos)**

Carcinoma basocelular (3), carcinoma de células escamosas de piel (3), carcinoma de células escamosas de labio (3).

#### **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo**

Anemia (2), trombocitopenia (2-3), eosinofilia (2), púrpura trombocitopénica (3), anemia aplásica (3), anemia hemolítica (3), depresión de médula ósea (3), leucopenia (3), agranulocitosis (3).

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Reacción anafiláctica (2), hipersensibilidad (2-3).

#### **Trastornos metabólicos y nutricionales**

Hipokalemia (1-3), hiponatremia (1-2-3), hiperuricemia (1-3), hiperkalemia (2), hipoglucemia en pacientes diabéticos (2), disminución del apetito (3), hiperglucemia (3), hiperlipidemia (3), hipomagnesemia (3), hipercalcemia (3), alcalosis hipoclorémica (3), control inadecuado de la diabetes *mellitus* (3).

#### **Trastornos psiquiátricos**

Ansiedad (1-2), depresión (1-2-3), insomnio (1-2).

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Mareo (1-3), síncope (desvanecimiento) (1-2), parestesia (1-3), trastornos del sueño (1-3), cefalea (3).

### **Trastornos visuales**

Discapacidad visual (1-2-3), visión borrosa (1), glaucoma de ángulo cerrado (3), derrame coroideo (3).

### **Trastornos del oído y el laberinto**

Vértigo (1-2).

### **Trastornos cardíacos**

Arritmias cardíacas (1-3), taquicardia (1-2), bradicardia (2).

### **Trastornos vasculares**

Hipotensión (1-2), hipotensión ortostática (1-2-3), vasculitis necrotizante (1-2-3).

### **Trastornos respiratorios, del tórax y mediastino**

Disnea (1-2), dificultad respiratoria (1-3), neumonitis (1-3), edema pulmonar (1-3), síndrome de dificultad respiratoria aguda (3).

### **Trastornos gastrointestinales**

Diarrea (1-2-3), sequedad de boca (1-2), flatulencia (1-2), dolor abdominal (1-2), constipación (1-3), dispepsia (1-2), vómitos (1-2-3), gastritis (1), malestar abdominal (2,3), pancreatitis (3), náuseas (3).

### **Trastornos hepatobiliares**

Alteración de la función hepática / trastornos hepáticos (1-2) La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por Telmisartán conocidos por la experiencia poscomercialización se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables, ictericia (3), colestasis (3).

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Angioedema (incluye desenlace mortal) (1-2), eritema (1-2), prurito (1), exantema (1-2-3), hiperhidrosis (1-2), urticaria (1-2-3), eccema (2), erupción provocada por fármacos (2), erupción epidérmica tóxica (2), necrólisis epidérmica tóxica (3), eritema multiforme (3), síndrome similar al lupus (3), lupus eritematoso cutáneo (3), reacciones de fotosensibilidad (3).

### **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos**

Dolor de espalda (1-2), espasmos musculares (calambres en las piernas) (1-2-3), mialgia (1-2), artralgia (1-2), dolor en las extremidades (dolor de piernas) (1-2), dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis) (2), lupus eritematoso sistémico (1) (basado en experiencia poscomercialización).

### **Trastornos renales y urinarios**

Insuficiencia renal aguda (incluida lesión renal aguda) (2-3), glucosuria (3).

### **Trastornos del sistema reproductor y mamarios**

Disfunción eréctil (1-3).

### **Trastornos generales**

Dolor de pecho (1-2), enfermedad similar a la gripe (1-2), dolor (1), astenia (debilidad) (2,3), pirexia (3).

### **Análisis de laboratorio**

Aumento del ácido úrico en sangre (1-2), aumento de la creatinina en sangre (1-2), aumento de las enzimas hepáticas (1-2), aumento de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en sangre (1-2), disminución de la hemoglobina (2).

(1) Reacciones adversas de la combinación Telmisartán más Hidroclorotiazida a dosis fijas.

(2) Reacciones adversas de la monoterapia de Telmisartán

(3) Reacciones adversas de la monoterapia de Hidroclorotiazida



## **SOBREDOSIFICACIÓN**

La información disponible sobre el tratamiento de la sobredosis con este medicamento en humanos es limitada.

### **Síntomas**

Las manifestaciones de sobredosificación más prominentes con Telmisartán 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 glucósidos digitálicos o ciertas drogas antiarrítmicas.

### **Tratamiento**

No existe información sobre el tratamiento para la sobredosificación con **Gliosartan Plus**.

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. Si sobreviene hipotensión, colocar al paciente en posición supina y administrarle sustitutos de sal y volumen intravascular de inmediato. Telmisartán 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, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

## **PRESENTACIONES**

**Gliosartan Plus 40 - 80:** Envases conteniendo 14, 28, 56 y 98 Comprimidos Bicapa para cada concentración.

**Conservar el producto a temperatura ambiente 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.**

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [soibago@bago.com.ar](mailto:soibago@bago.com.ar).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 49.965.  
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

País de procedencia: Alemania.

Lugar donde se elabora el granel o semielaborado: Rottendorf Pharma GmbH, Ostenfelder Strasse 51 - 61 59320 Ennigerloh. Alemania.

Lugar de acondicionamiento primario y secundario: Eurofarma Argentina S.A. Av. San Martín 4550, La Tablada. Pcia. de Bs. As.

Importado por: Boehringer Ingelheim S.A. Juana Azurduy 1534/40, C.A.B.A. Argentina.

Distribuido y comercializado por: Laboratorios Bagó S.A.

Adm.: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 Tel.: (011) 4344-2000/19. Buenos Aires.

Bajo Licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH.



**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.

ECHEVERRIA PAULA  
CUIL: 27177154259

HRYCIUK NADINA M.  
CUIL 27205366208