PROYECTO DE PROSPECTO

Gliosartan Plus 40 – 80
Telmisartán 40 - 80 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg

Comprimidos

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

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

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

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Código ATC: C09DA

INDICACIONES

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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Gliosartan Plus es una combinación de Telmisartán (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.

Telmisartán

Telmisartán es un antagonista 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.

Estudios clínicos

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.

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 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.

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.

Prevención de morbilidad y mortalidad

ONTARGET (ONgoing Telmisartán 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, infarto, enfermedad vascular periférica, o diabetes *mellitus* acompañado de evidencia de daño en órganos finales (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 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 randomización y un 14 % adicionales presentaban mediciones de presión arterial superiores a 140 / 90mm Hg. Al inicio, el porcentaje total de pacientes con antecedentes de diabetes fue de 38% y un adicional 3% presentó niveles de glucosa plasmática en ayunas elevados. El tratamiento al inicio incluyó ácido acetílsalicílico (76 %), estatinas (62 %), beta-bloqueantes (57 %), bloqueadores de los canales de cálcio (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 ECA. Los análisis de los eventos adversos que llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento y los eventos adversos serios, mostró que la tos y el angioedema fueron reportados menos frecuentemente en pacientes tratados con 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.

También se encontró que Telmisartán fue similarmente efectivo a ramipril en varios puntos de evaluación secundarios pre-especificados, incluyendo una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, punto de evaluación primario en el estudio de referencia HOPE (the heart outcomes prevention evaluation study), que había investigado el efecto de ramipril 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 0,09 – 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.

Hidroclorotiazida

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.

Absorción

Telmisartán

El pico de concentración plasmática se alcanza 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 de la ABC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. 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 (Cmáx y ABC) con 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

Telmisartán

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.

Hidroclorotiazida

Tiene 64 % de unión a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es de 0,83 – 0,3 l/kg.

Biotransformación y excreción

Telmisartán

Después de la administración intravenosa u oral de Telmisartán radiomarcado C14, la mayor parte de la dosis (> 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. La depuración plasmática total después de la administración oral es >1500 ml/min. La vida media de eliminación terminal fue > 20 horas.

Hidroclorotiazida

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

La farmacocinética de Telmisartán no difiere entre los pacientes ancianos y los menores de 65 años.

Sexo (género)

Las concentraciones de Telmisartán 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 Telmisartán. 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. Telmisartán 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.

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 túbulos 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 post-natal de la descendencia: bajo peso corporal, retardo en la apertura de los ojos y mortalidad elevada.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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).

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

Gliosartan Plus se puede tomar con la comida o lejos de ella.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Gliosartan Plus no se debe administrar a pacientes con disfunción renal grave (depuración de la creatinina [CrCl] < 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.

Insuficiencia hepática

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

Adultos mayores

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.

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.
- Casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del compuesto.
- El uso concomitante de **Gliosartan Plus** con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes *mellitus* o insuficiencia renal (Indice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m2).

ADVERTENCIAS

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.

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 funcionante cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y transplante 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 descripto cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ejemplo al añadir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) o el inhibidor directo de la renina aliskiren, a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal. (ver “CONTRAINDICACIONES”).

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

En pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por 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 descripto 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 electrolítos, 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 máximo en pacientes con cirrósis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolítos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT1), podría ocurrir 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*. Con **Gliosartan Plus** deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

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

Diabetes *mellitus*

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.

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 descripto 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 electrolítos, 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 máximo en pacientes con cirrósis

hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolítos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT1), podría ocurrir 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*. Con **Gliosartan Plus** deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

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

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**(

Otros

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

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.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho

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

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 indicarán 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.

Advertencia sobre excipientes

Lactosa

Pacientes con intolerancia a la 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 y 99 mg de lactosa en la concentración 80 / 25 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-

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 y 80 / 25 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

PRECAUCIONES

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 descripto 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 electrolítos, 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.

Si bien puede aparecer hipokalemia por la administración de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con Telmisartán puede disminuirla. El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que tienen bajo nivel de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (corticotropina). Al contrario, el antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente Telmisartán de **Gliosartan Plus** puede producir hiperkalemia. Si bien no se ha documentado ningún caso de hiperkalemia clínicamente significativo con la administración de **Gliosartan Plus**, entre los factores de riesgo hay que mencionar insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y diabetes *mellitus*. Los diuréticos que ahorran potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben co-administrar con precaución con **Gliosartan Plus**(

No se han informado indicios de reducción o prevención de la hiponatremia por la acción de **Gliosartan Plus**. Por lo general, la carencia de cloruros es leve y no necesita tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La

hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.
Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Interacciones medicamentosas

Se ha informado casos de aumento reversible de la concentración sérica de litio y de mayor toxicidad durante la administración concomitante de litio e IECA, 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 efecto reductor del nivel de potasio que tiene Hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrativo de potasio que tiene Telmisartán. Sin embargo, se podría prever que este efecto de 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 de 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*(
El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre ellos, el ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatoria, los inhibidores de la COX2 y los AINE no selectivos, puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados. Los compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina, como Telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. El paciente que recibe AINE y **Gliosartan Plus** debe ser correctamente hidratado y se le debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado. La coadministración de AINE puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de las tiazidas en algunos pacientes.
Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensivo 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 ABC0-24 y la Cmáx de ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.
Administrados en forma concurrente, los siguientes agentes pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:
Alcohol, barbitúricos o narcóticos: pueden potenciar la hipotensión ortostática.
Antidiabéticos (orales e insulinas): puede ser necesario modificar la pauta posológica del antidiabético.
Metformina: riesgo de lactoacidosis si se coadministra con Hidroclorotiazida.

Resinas colestiramina y colestipol: la absorción de Hidroclorotiazida disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Glicósidos digitálicos: la hipokalemia o la hipomagnesemia provocadas por tiazidas favorecen la aparición de arritmia cardíaca provocada por la digoxina.

Aminas presoras (noradrenalina, entre otras): el efecto de las aminas presoras puede disminuir.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (tubocurarina, entre otros): el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes se puede potenciar por la acción de Hidroclorotiazida.

Tratamiento para la gota: puede ser necesario modificar la pauta posológica de los medicamentos uricosúricos porque la Hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. La coadministración de tiazidas puede aumentar la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden elevar el nivel sérico del calcio debido a que disminuye la eliminación. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, se debe monitorear el nivel sérico del calcio y modificar la dosis de calcio en consecuencia.

Otras interacciones

El efecto hiperglucémico de los bloqueadores beta y el diazóxido puede verse aumentado por las tiazidas. Los agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida disminuyendo la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina. Pueden disminuir la eliminación renal de las drogas citotóxicas (ciclofosfamida, metotrexato, entre otras) y potenciar sus efectos mielosupresores.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos.

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

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de antagonistas 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 antagonistas de los receptores de la angiotensina II, deberá interrumpirse inmediatamente y si es apropiado, deberá iniciarse una terapia alternativa. El uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II esta contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Estudios preclínicos con Telmisartán 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 Telmisartán pasa a la leche materna, por lo que 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y emplear maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia general de eventos adversos reportada con **Gliosartan Plus** 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 con Telmisartán más Hidroclorotiazida, clasificadas por órgano y sistema. También se incluyen y detallan en secciones aparte las reacciones adversas que no se observaron en los estudios clínicos con Telmisartán más Hidroclorotiazida pero que se prevén durante el tratamiento con **Gliosartan Plus** tomando en cuenta la experiencia con Telmisartán o Hidroclorotiazida como monoterapia.

Telmisartán + Hidroclorotiazida

Infecciones e infestacionesAbronquitis, faringitis, sinusitis.

Trastornos del sistema inmunológico: exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico*

Trastornos metabólicos y nutricionales: hipokalemia, hiponatremia, hiperuricemia.

Trastornos psiquiátricos: angustia, depresión.

Trastornos del sistema nervioso: mareo, síncope / desvanecimiento, parestesia, trastornos del sueño, insomnio.

Trastornos visuales: alteración de la vista, visión borrosa transitoria.

Tratornos del oído y el laberinto: vértigo.

Trastornos cardíacos: arritmias cardíacas, taquicardia.

Trastornos vasculares: hipotensión (incluida la hipotensión ortostática).

Trastornos respiratorios, de tórax y mediastino: disnea, dificultad respiratoria (incluida la neumonitis y el edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales: diarrea, sequedad de boca, flatulencia, dolor abdominal, constipación, dispepsia, vómitos, gastritis.

Trastornos hepatobiliares: alteración de la función hepática / trastornos hepáticos**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema (en algunos casos, fatal), eritema, prurito, exantema, aumento de sudoración, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, artralgia, dolor de piernas, calambres en las piernas.

Trastornos del sistema reproductor y mamarios: impotencia.

Trastornos generales y afecciones del en el sitio de la administración: dolor de pecho, síntomas gripales, dolores.

Análisis de laboratorio: aumento del ácido úrico, aumento de la creatinina, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfocinasa (CPK) en sangre.

*según la experiencia poscomercialización.

Telmisartán:

**La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por Telmisartán conocidos por la experiencia posventa se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables.

Telmisartán

Eventos adicionales reportados en estudios clínicos con Telmisartán como monoterapia para tratamiento de la hipertensión o en pacientes mayores de 50 años con alto riesgo de eventos cardiovasculares:

Infecciones e infestaciones: infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones de las vías urinarias (incluida la cistitis), sepsis con desenlace fatal.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: anemia, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos metabólicos y nutricionales: hiperkalemia, hipoglucemia (en pacientes diabéticos).

Trastornos cardíacos: bradicardia.

Trastornos gastrointestinales: malestar estomacal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eccema, erupción provocada por fármacos, erupción epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: artrosis, dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis).

Trastornos renales y urinarios: disfunción renal con insuficiencia renal aguda.

Trastornos generales y del lugar de la administración: astenia (debilidad).

Análisis de laboratorio: disminución de la hemoglobina.

Hidroclorotiazida

Eventos adicionales reportados con la administración de Hidroclorotiazida como monoterapia:

Infecciones e infestaciones: sialadenitis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y pólipos): cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas de piel o de labio).

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: trombocitopenia (a veces con púrpura, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión medular, leucopenia, neutropenia / agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilácticas, alergia.

Trastornos del sistema endocrino: pérdida del control de la diabetes.

Trastornos metabólicos y nutricionales: causa o exacerbación de la reducción del volumen intravascular, desequilibrio electrolítico, anorexia, pérdida del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, alcalosis hipoclorémica.

Trastornos psiquiátricos: inquietud.

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, sensación de pérdida de la conciencia.

Trastornos visuales: xantopsia, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Trastornos vasculares: angeítis necrotizante (vasculitis).

Trastornos gastrointestinales: náuseas, malestar estomacal, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: ictericia (ictericia hepatocelular o colestásica).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, reacciones similares a las del lupus cutáneo eritematoso, reactivación del *lupus* cutáneo eritematoso, vasculitis cutánea, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: debilidad.

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

Trastornos generales y del sitio de la administración: fiebre.

Análisis de laboratorio: aumento de los triglicéridos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Hay disponible información limitada sobre el trata?miento de la sobredosis con este medicamento. Las manifestaciones de sobredosificación más prominen?tes con Telmisartán son hipotensión y taquicardia; también ocurrió bradicardia.

La sobredosificación con Hidroclorotiazida está aso?

ciada 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. 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.*

PRESENTACIÓN:

Gliosartan Plus 40 - 80: Envase conteniendo 28 Comprimidos para cada presentación.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 ºC. Mantener en su envase original.

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

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011?4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 49.965.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro. 6945/19.

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.

Lugar donde se elabora el granel o semielaborado: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Lugar de acondicionamiento primario y secundario: Boehringer Ingelheim Do Brasil, Rod. Regis Bittecourt (BR 116), Km. 286, Itapecerica da Serra, San Pablo, República Federativa de Brasil.
Importado por: Boehringer Ingelheim S.A. Juana Azurduy 1534/40, C.A.B.A., Argentina
Distribuido y comercializado por: Laboratorios Bagó S.A.

Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.