



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-81336497-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-81336497-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO Dr. LAZAR & CIA S.A.Q. e I. solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada SIMULTAN TRIPLE / AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) – HIDROCLOROTIAZIDA - VALSARTAN, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 5,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg - VALSARTAN 160,00 mg; AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 10,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg - VALSARTAN 160,00 mg; AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 5,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg - VALSARTAN 160,00 mg; y AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 10,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg - VALSARTAN 160,00 mg; aprobada por Certificado N° 56.855.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO Dr. LAZAR & CIA S.A.Q. e I. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SIMULTAN TRIPLE / AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) – HIDROCLOROTIAZIDA - VALSARTAN, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 5,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg - VALSARTAN 160,00 mg; AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 10,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg - VALSARTAN 160,00 mg; AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 5,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg - VALSARTAN 160,00 mg; y AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 10,00 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg - VALSARTAN 160,00 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-86849141-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.855, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-81336497-APN-DGA#ANMAT

Js

## PROYECTO DE PROSPECTO

**SIMULTAN<sup>®</sup> TRIPLE**  
**AMLODIPINA**  
**HIDROCLOROTIAZIDA**  
**VALSARTAN**

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta  
Industria Argentina

### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

#### Cada comprimido de 5 mg / 12,5 mg / 160 mg contiene:

Amlodipina (como amlodipina besilato)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Valsartán	160,000 mg
Crospovidona	41,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,300 mg
Celulosa microcristalina PH 101	172,470 mg
Estearato de magnesio	12,800 mg
HPMC LAY-AQ	5,000 mg

#### Cada comprimido de 10 mg / 12,5 mg / 160 mg contiene:

Amlodipina (como amlodipina besilato)	10,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Valsartán	160,000 mg
Crospovidona	41,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,300 mg
Celulosa microcristalina PH 101	165,540 mg
Estearato de magnesio	12,800 mg
HPMC LAY-AQ	5,000 mg
Oxido de hierro amarillo	0,020 mg

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

  
**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

## Cada comprimido de 5 mg / 25 mg / 160 mg contiene:

Amlodipina (como amlodipina besilato)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	25,000 mg
Valsartán	160,000 mg
Crospovidona	41,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,300 mg
Celulosa microcristalina PH 101	159,970 mg
Estearato de magnesio	12,800 mg
HPMC LAY-AQ	5,000 mg
Oxido de hierro amarillo	0,200 mg

## Cada comprimido de 10 mg / 25 mg / 160 mg contiene:

Amlodipina (como amlodipina besilato)	10,000 mg
Hidroclorotiazida	25,000 mg
Valsartán	160,000 mg
Crospovidona	41,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,300 mg
Celulosa microcristalina PH 101	153,040 mg
Estearato de magnesio	12,800 mg
HPMC LAY-AQ	5,000 mg
Oxido de hierro amarillo	1,200 mg

### ACCION TERAPEUTICA

Amlodipina: Bloqueante de canales de calcio (derivado dihidropiridínico).

Hidroclorotiazida: Diurético tiazídico (HCTZ).

Valsartán: Antagonista de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II.

Código ATC: CO9D B03

### INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

#### Propiedades farmacodinámicas

SIMULTAN® TRIPLE es una asociación de tres antihipertensivos con modos de acción complementarios concebida para regular la tensión arterial de los pacientes con hipertensión idiopática: la amlodipina pertenece a la clase de los antagonistas del calcio, el valsartán a la de los antagonistas de la angiotensina II y la hidroclorotiazida a la de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias ejerce un efecto antihipertensivo aditivo y reduce la tensión arterial en mayor medida que cada uno de los componentes por separado.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**



**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TECNICA**

## **Amlodipina**

La amlodipina inhibe el ingreso transmembranario de iones de calcio al interior del músculo liso vascular y cardíaco. La actividad antihipertensiva de la amlodipina estriba en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, lo cual reduce la resistencia vascular periférica y la tensión arterial. Los datos experimentales revelan que la amlodipina se fija en sitios de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo liso vascular y cardíaco dependen del ingreso de iones de calcio extracelulares hacia el interior de las células musculares a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, la amlodipina produce vasodilatación y ello a su vez una reducción de las tensiones arteriales en bipedestación y decúbito supino. Dichos descensos de la tensión arterial no se acompañan de una variación significativa de la frecuencia cardíaca, ni de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración crónica.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con los efectos, tanto en los pacientes jóvenes como en los ancianos.

En los hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipina producen una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal eficiente, sin modificación alguna de la fracción de filtración o la proteinuria. Al igual de lo que sucede con otros antagonistas del calcio, las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la implantación de un marcapasos) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina redundan generalmente en un pequeño aumento del índice cardíaco, sin afectación significativa de la  $dP/dt$  ni de la presión telediastólica ventricular izquierda o del volumen telediastólico. En los estudios de hemodinamia, la amlodipina no se asoció con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos, ni con betabloqueantes a seres humanos.

La amlodipina no perturba la función del nódulo sinoauricular, ni la conducción auriculoventricular en los animales o los seres humanos. En los ensayos clínicos de administración de amlodipina con betabloqueantes a pacientes que padecían de hipertensión o angina de pecho, no se observaron efectos adversos en los parámetros electrocardiográficos.

La amlodipina ejerce efectos clínicos beneficiosos en los pacientes con angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica y cardiopatía isquémica documentada angiográficamente.

## **Hidroclorotiazida**

El principal sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es el túbulo contorneado distal de los riñones. Se ha comprobado que la corteza renal dispone de un receptor de gran afinidad que es un sitio de fijación fundamental para la acción diurética de las tiazidas y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. Las tiazidas inhiben el simportador de  $Na^+Cl^-$ , probablemente al competir por el sitio del  $Cl^-$ , con lo cual afectan los mecanismos de reabsorción de electrolitos: de forma directa, al aumentar la excreción de sodio y cloro en grado aproximadamente equivalente, y de forma indirecta, al disminuir, gracias a la acción diurética, el volumen plasmático, con el consiguiente aumento de actividad de la renina plasmática, de la secreción de aldosterona y de la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio plasmático.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**



**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

## Valsartán

El valsartán es un antagonista oralmente activo, potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT<sub>1</sub>, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> con valsartán puede estimular el receptor AT<sub>2</sub> no bloqueado, lo que aparentemente contrarresta el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. El valsartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT<sub>1</sub> y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT<sub>1</sub> que por el AT<sub>2</sub> (unas 20000 veces mayor).

El valsartán no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradikinina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de potenciación de la bradikinina o de la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos en los que el valsartán se comparó con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ( $p < 0,05$ ) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico efectuado en pacientes que habían experimentado previamente tos seca con inhibidores de la ECA, solo padecieron tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un inhibidor de la ECA ( $p < 0,05$ ). El valsartán no se fija ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensiva comienza a manifestarse en un plazo de 2 horas y se logra una reducción de la tensión arterial máxima en 4 a 6 horas. El efecto antihipertensivo persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La suspensión brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con otros acontecimientos clínicos adversos.

Se ha visto que el valsartán reduce significativamente las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clases II a IV de la NYHA). Los beneficios eran mayores en los pacientes que no recibían ni un inhibidor de la ECA ni un betabloqueante. Se ha visto asimismo que el valsartán reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia o disfunción del ventrículo izquierdo a raíz de un infarto de miocardio.

## FARMACOCINETICA

Linealidad

Las farmacocinéticas de amlodipina, valsartán e HCTZ son lineales.

## Amlodipina

*Absorción:* la amlodipina alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 6 a 12 horas cuando se administra en monoterapia oral. Su biodisponibilidad absoluta varía entre el 64% y el 80%. La ingestión simultánea de alimentos no afecta la biodisponibilidad de amlodipina.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

  
**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

*Distribución:* su volumen de distribución es de unos 21 L/Kg. Los estudios *in vitro* con amlodipina indican que cerca del 97,5% del fármaco circulante se fija a proteínas plasmáticas.

*Biotransformación:* una gran proporción de amlodipina (cerca del 90%) se convierte en metabolitos inactivos en el hígado, de los cuales el 60% se elimina en la orina junto con el 10% del compuesto original.

*Excreción:* la amlodipina se elimina del plasma de forma bifásica y tiene una vida media de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas. Alcanza una concentración plasmática estacionaria al cabo de 7 u 8 días de administración continua. Un 10% de amlodipina inalterada se excreta en la orina con el 60% de los metabolitos.

## **Hidroclorotiazida**

*Absorción:* la absorción de hidroclorotiazida es rápida ( $T_{m\acute{a}x}$  de unas 2 h) tras la administración oral. El aumento del AUC medio es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. La coadministración de alimentos aumenta o, por el contrario, reduce la disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida en comparación con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y no reviste interés clínico. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es de entre el 60% y el 80% tras la administración oral.

*Distribución:* las cinéticas de distribución y de eliminación son biexponenciales, y la vida media de eliminación, de entre 6 y 15 horas. El volumen aparente de distribución es de 4 a 8 L/Kg. La hidroclorotiazida circulante se fija a proteínas séricas (entre el 40% y el 70%), especialmente a la albúmina. La hidroclorotiazida se acumula asimismo en los eritrocitos alrededor de tres veces más que en el plasma.

*Biotransformación:* la hidroclorotiazida se elimina como fármaco inalterado.

*Excreción:* la cinética de hidroclorotiazida no cambia con la administración múltiple y la acumulación de fármaco es mínima si se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina como fármaco inalterado en la orina.

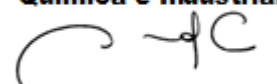
## **Valsartán**

*Absorción:* el valsartán alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 o 4 horas cuando se administra en monoterapia oral. Su biodisponibilidad absoluta media es del 23% y su cinética de disminución es multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1h$  y  $t_{1/2\beta}$  de 9 horas aproximadamente). Los alimentos reducen la exposición (AUC) a valsartán en un 40% aproximadamente, así como la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en cerca del 50%; no obstante, 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son semejantes en los grupos que reciben el fármaco con alimentos o en ayunas. Dicha reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

*Distribución:* el volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario es de alrededor de 17 litros tras la administración intravenosa, lo cual indica que el fármaco no se distribuye ampliamente en los tejidos. El valsartán se halla extremadamente unido a proteínas plasmáticas (del 94% al 97%), sobre todo a la albúmina.

*Biotransformación:* el valsartán no se biotransforma en grado sumo, pues apenas un 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado concentraciones plasmáticas reducidas de un metabolito hidroxilado de valsartán (inferiores al 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

  
**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

*Excreción:* el valsartán se elimina básicamente en las heces (cerca del 83% de la dosis) y la orina (en torno del 13% de la dosis) principalmente en forma de fármaco inalterado. La depuración plasmática de valsartán es de unos 2 L/h y su depuración renal, de 0,62 L/h (alrededor del 30% de la depuración total) después de la administración intravenosa. La vida media de valsartán es de 6 horas.

## **Amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida**

La amlodipina, el valsartán y la HCTZ alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas 6 u 8 horas, 3 horas y 2 horas después de la administración oral conjunta a adultos sanos, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida administrados en forma conjunta son idénticos a los que se observan con las formulaciones individuales.

## **Poblaciones especiales**

### **Pediátrica**

No se dispone de datos farmacocinéticos de la asociación en la población pediátrica.

### **Ancianos**

La amlodipina alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente al mismo tiempo en los pacientes ancianos y jóvenes. En los ancianos, la depuración de amlodipina tiende a decaer y ello aumenta el AUC y la vida media de eliminación.

La exposición sistémica a valsartán es algo más elevada en los ancianos que en los jóvenes, pero no se ha demostrado que ello revista importancia clínica.

Los escasos datos disponibles indican que la depuración sistémica de hidroclorotiazida en los ancianos (sanos o hipertensos) es menor que en los voluntarios sanos jóvenes.

Dado que los tres fármacos son igualmente bien tolerados por pacientes jóvenes y ancianos, se recomiendan dosis normales en esta población.

### **Insuficiencia renal**

La insuficiencia renal no modifica significativamente la farmacocinética de la amlodipina. No existe ninguna correlación aparente entre la función renal (determinada por medio de la depuración de creatinina) y la exposición a valsartán (valorada a través del AUC) en pacientes con grados variables de insuficiencia renal. Así pues, los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (ver "ADVERTENCIAS").

### **Insuficiencia hepática**

La depuración de la amlodipina disminuye en los pacientes con insuficiencia hepática y ello redundará en un aumento del AUC de entre el 40% y el 60%. En los pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada, la exposición a valsartán (AUC) suele ser dos veces superior (en promedio) a la de los voluntarios sanos (de igual edad, sexo y peso). Se ha de ejercer cautela en los pacientes con hepatopatías (ver "ADVERTENCIAS").

### **Datos sobre toxicidad preclínica**

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**



**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**



Los varios estudios preclínicos de toxicidad realizados en diferentes especies de animales con la amlodipina, el valsartán, la hidroclorotiazida o las asociaciones de valsartán/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartán y amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida no arrojaron indicios de toxicidad general ni de toxicidad en órganos específicos que impidiesen el desarrollo de la asociación para uso clínico en el ser humano. En los estudios preclínicos de toxicidad en ratas a las que se administró amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida por espacio de 13 semanas, la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,5/8/1,25 mg/Kg/día. Dosis más altas de esta asociación ( $\geq 2/32/5$  mg/Kg/día) provocaron una reducción de la masa eritrocítica (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito y reticulocitos), un aumento de urea sérica, un aumento de creatinina sérica, un aumento de potasio sérico, hiperplasia yuxtaglomerular en el riñón y erosiones focales en el estómago glandular de las ratas. Todos esos cambios revirtieron tras un período de recuperación de 4 semanas y se consideraron efectos farmacológicos extremos.

No se han realizado estudios de mutagénesis ni de carcinogenia con la asociación de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida, pues no se tienen indicios de interacción alguna entre dichos fármacos, que se vienen comercializando desde hace mucho tiempo. De todos modos, los estudios de mutagénesis o carcinogenia realizados con la amlodipina, el valsartán y la hidroclorotiazida por separado han dado resultados negativos.

## **POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION**

La dosis recomendada es un comprimido diario.

El paciente cuya tensión arterial no pueda regularse adecuadamente en biterapia puede pasar a recibir directamente en su reemplazo la asociación de SIMULTAN® TRIPLE.

Por comodidad, el paciente que recibe valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida en comprimidos independientes puede pasar a recibir en cambio el comprimido de SIMULTAN® TRIPLE que contenga la misma dosis de tales componentes. El paciente que padezca reacciones adversas limitantes de la dosis estando en biterapia con alguno de los componentes de SIMULTAN® TRIPLE puede pasar a recibir en cambio la variante de SIMULTAN® TRIPLE que contenga una dosis menor del componente en cuestión para lograr una disminución similar de la tensión arterial.

Se puede aumentar la dosis al cabo de dos semanas. El efecto antihipertensivo máximo de SIMULTAN® TRIPLE se alcanza en un plazo de dos semanas tras el cambio de dosis. La máxima dosis recomendada de SIMULTAN® TRIPLE es 10/25/320 mg.

SIMULTAN® TRIPLE puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda ingerir los comprimidos de SIMULTAN® TRIPLE con un poco de agua.

### *Ancianos*

No es necesario ajustar la dosis inicial en estos pacientes (ver “FARMACOCINÉTICA”).

### *Niños y adolescentes (menores de 18 años)*

No se recomienda el uso de SIMULTAN® TRIPLE en estos pacientes, pues no se dispone de datos de seguridad y eficacia en esta población.

### *Insuficiencia renal o hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, pero se debe ejercer cautela cuando se administre SIMULTAN® TRIPLE a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (ver “ADVERTENCIAS”). Debido a la hidroclorotiazida, no se

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**



**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

recomienda SIMULTAN® TRIPLE en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) ni en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “CONTRAINDICACIONES” y “FARMACOCINÉTICA”).

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la amlodipina, el valsartán, la HCTZ, otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.

SIMULTAN® TRIPLE está contraindicado en el embarazo (ver “EMBARAZO Y LACTANCIA”). Debido a la hidroclorotiazida, SIMULTAN® TRIPLE está contraindicado en pacientes afectados de insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min), anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

## ADVERTENCIAS

La hidroclorotiazida, según lo informado por la FDA, se ha asociado con una reacción idiosincrática que da como resultado miopía transitoria aguda y glaucoma de ángulo estrecho.

### Hiponatremia o hipovolemia

Los pacientes cuyo sistema renina-angiotensina está activado (por ejemplo, los hipovolémicos o hiponatrémicos que toman dosis altas de diuréticos) pueden padecer hipotensión sintomática si reciben bloqueantes de receptores angiotensínicos. Dicho trastorno debe corregirse antes de administrar SIMULTAN® TRIPLE o bien se debe instaurar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

En caso de hipotensión excesiva con SIMULTAN® TRIPLE, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una vez estabilizada la tensión arterial se puede reanudar el tratamiento.

### Retirada de betabloqueantes

SIMULTAN® TRIPLE no contiene betabloqueantes y, por consiguiente, no ofrece protección alguna contra los peligros de la retirada brusca de un betabloqueante; la dosis de betabloqueante se debe retirar de forma gradual.

### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de SIMULTAN® TRIPLE en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Debido a la hidroclorotiazida, no se recomienda el uso de SIMULTAN® TRIPLE en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) (ver “CONTRAINDICACIONES”).

### Estenosis de la arteria renal

No se tienen datos sobre el uso de SIMULTAN® TRIPLE en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o con estenosis en un riñón solitario.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**



**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

## **Trasplante de riñón**

No se tienen antecedentes de uso de SIMULTAN® TRIPLE en pacientes con trasplante renal reciente.

## **Insuficiencia hepática**

El valsartán se elimina principalmente inalterado por vía biliar, en cambio la amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado. En consecuencia, se debe tener un especial cuidado a la hora de administrar SIMULTAN® TRIPLE a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares. Debido a la hidroclorotiazida, no se recomienda el uso de SIMULTAN® TRIPLE en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "CONTRAINDICACIONES").

## **Estenosis de las válvulas mitral y aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva**

Como sucede con otros vasodilatadores, es necesario ejercer suma precaución en pacientes que sufren de miocardiopatía hipertrófica obstructiva o de estenosis de la válvula aórtica o mitral.

## **Alteraciones de electrolitos séricos**

### *Valsartán*

El uso conjunto de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio o de otros fármacos que pueden acrecentar la concentración de potasio (por ejemplo, la heparina) puede provocar hiperpotasemia y, por consiguiente, exige prudencia. Se ha notificado hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida. Se recomienda la supervisión frecuente del potasio.

### *Hidroclorotiazida*

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio y ello puede causar hipomagnesemia. Como en cualquier paciente que recibe diuréticos, se debe determinar periódicamente la concentración sérica de electrolitos a intervalos apropiados, especialmente la de potasio.

Amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida

Se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados para detectar posibles desequilibrios.

## **Lupus eritematoso sistémico**

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, agudizan o activan el lupus eritematoso sistémico.

## **Otras alteraciones metabólicas**

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y acrecentar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.

## **Cáncer de piel no-melanoma**

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un

posible mecanismo del cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida de tal riesgo 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. 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. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un cáncer cutáneo no melanocítico.

## PRECAUCIONES

### Interacciones

#### *Amlodipina*

La amlodipina se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

#### *Valsartán*

El valsartán no presenta interacciones farmacológicas clínicamente significativas con ninguno de los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de aumentar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de la concentración de potasio.

#### *Hidroclorotiazida*

*Litio:* se han descrito alzas reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad con el uso simultáneo de IECAs y tiazidas. Así pues, se recomienda supervisar las concentraciones séricas de litio durante la utilización concurrente.

*Derivados del curare:* las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

*Antiinflamatorios no esteroides:* la coadministración de AINEs (p. ej., derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar la actividad diurética y antihipertensiva del componente tiazídico de SIMULTAN® TRIPLE. La hipovolemia asociada puede inducir una insuficiencia renal aguda.

*Medicamentos que afectan la concentración de potasio:* el efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse en presencia de diuréticos caliuréticos, corticoides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico.

*Glucósidos digitálicos:* puede sobrevenir hipopotasemia o hipomagnesemia como efecto indeseado de una tiazida, lo cual propicia el inicio de arritmias de origen digitálico.

*Antidiabéticos:* podría ser necesario reajustar la dosis de insulina y de antidiabéticos orales.

*Anticolinérgicos:* los anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos debido aparentemente a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico.

*Metildopa:* en la literatura médica se ha notificado anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

*Colestiramina:* la colestiramina reduce la absorción de los diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida.

*Vitamina D y sales de calcio:* la administración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento de potasio sérico.

*Ciclosporina:* el tratamiento simultáneo con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

*Carbamacepina:* los pacientes que reciben hidroclorotiazida y carbamacepina al mismo tiempo pueden padecer hiponatremia; es necesario ponerlos al tanto de la posibilidad de reacciones hiponatremicas y vigilarlos en consecuencia.

*Otras interacciones:* la coadministración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, puede aumentar la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol, el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina, el efecto hiperglucémico del diazóxido y asimismo reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielodepresores.

## **EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

Habida cuenta del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. La administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) –una clase específica de fármacos que actúan sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA)– en los dos últimos trimestres del embarazo puede lesionar al feto en desarrollo y producir su muerte. Además, en los datos retrospectivos, el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado a un riesgo de anomalías congénitas. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se asocia con trombocitopenia fetal o neonatal y puede asociarse con otras reacciones adversas registradas en los adultos. Se han notificado abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando las gestantes ingirieron valsartán por accidente. Como cualquier otro fármaco que actúa directamente en el SRAA, SIMULTAN® TRIPLE no debe utilizarse durante la gestación (ver “CONTRAINDICACIONES”), ni en las mujeres que tengan pensado quedar embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban un fármaco con actividad en el SRAA deben comunicar a las mujeres en edad de procrear el riesgo asociado a dichos fármacos durante el embarazo. En caso de embarazo durante la terapia, se debe suspender cuanto antes la administración de SIMULTAN® TRIPLE.

### **Lactancia**

No se sabe si el valsartán o la amlodipina pasan a la leche materna. El primero se excreta en la leche de ratas lactantes. La hidroclorotiazida pasa a la leche materna. Así pues, no se aconseja el uso de SIMULTAN® TRIPLE durante la lactancia.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. A la hora de conducir vehículos o de utilizar máquinas se debe tener en cuenta la posibilidad de mareo o fatiga.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**



**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

## REACCIONES ADVERSAS

SIMULTAN® TRIPLE puede producir las mismas reacciones adversas que sus componentes individuales.

### **Amlodipina**

Se detallan a continuación los acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con amlodipina, con independencia de su relación causal con el fármaco de estudio:

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron los vómitos.

Los acontecimientos adversos menos frecuentes fueron: alopecia, trastorno del hábito evacuatorio, dispepsia, disnea, rinitis, gastritis, hiperplasia gingival, ginecomastia, hiperglucemia, impotencia, polaquiuria, leucopenia, malestar general, alteraciones del humor, mialgia, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, trombocitopenia, vasculitis, angioedema y eritema multiforme.

En un estudio de larga duración controlado con placebo (PRAISE-2) de administración de amlodipina a pacientes con insuficiencia cardíaca (grados III y IV de la NYHA) de origen no isquémico, la amlodipina se asoció con un mayor número de comunicaciones de edema pulmonar, pese a que no había ninguna diferencia significativa en la frecuencia de agravación de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Riesgo de infarto de miocardio o de aumento de angina de pecho: en algunas ocasiones se han observado anginas de pecho o infartos de miocardio con mayor frecuencia o de una acrecentada duración o gravedad al comienzo del tratamiento con un antagonista del calcio o en el momento de aumentar la dosificación, especialmente en aquellos pacientes que padecían una arteriopatía coronaria grave. También se han registrado arritmias (taquicardia ventricular y fibrilación auricular, por ejemplo) con los antagonistas del calcio. Puede que estos acontecimientos no sean distinguibles de la evolución natural de la enfermedad subyacente.

### **Valsartán**

Se detallan a continuación los acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con valsartán, en la indicación de hipertensión, con independencia de su relación causal con el fármaco de estudio:

Infecciones víricas, infecciones en vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, neutrocitopenia e insomnio.

En contados casos, el valsartán puede asociarse con disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito. En los ensayos clínicos comparativos, el 0,8% y el 0,4% de los pacientes que recibieron valsartán experimentaron disminuciones significativas (>20%) del hematocrito y la hemoglobina, respectivamente. A título comparativo, el 0,1% de los pacientes que recibieron placebo experimentó disminuciones notorias tanto del hematocrito como de la hemoglobina.

Se observó neutrocitopenia en el 1,9% de los pacientes tratados con valsartán, frente al 1,6% de los pacientes tratados con un IECA.

En pacientes con insuficiencia cardíaca hubo aumentos de creatinina de más del 50% en el 3,9% de los pacientes tratados con valsartán, frente al 0,9% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes con infarto de miocardio previo se observaron cifras de creatinina sérica dos veces mayores en el 4,2% de los que recibieron valsartán y en el 3,4% de los tratados con captopril.

En pacientes con insuficiencia cardíaca se observaron aumentos de potasio sérico de más del 20% en el 10% de los pacientes tratados con valsartán, frente al 5,1% de los pacientes tratados con placebo.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**



**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

En pacientes con insuficiencia cardíaca se observaron aumentos de nitrógeno ureico en sangre de más del 50% en el 16,6% de los pacientes tratados con valsartán, frente al 6,3% de los pacientes tratados con placebo.

### **Asociación de valsartán e hidroclorotiazida**

Se detallan a continuación los acontecimientos adversos registrados con la asociación de valsartán e hidroclorotiazida: infección en vías respiratorias altas, dolor abdominal (cuadrante superior), artritis, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, disnea, gastroenteritis, hipoestesia, hipopotasemia, insomnio, distensión muscular, congestión nasal, dolor de cuello, otitis media, dolor en las extremidades, fiebre, congestión sinusal, sinusitis, esguince de ligamentos, infección de vías urinarias, infección vírica, vista borrosa, angioedema, enfermedad del suero, vasculitis, insuficiencia renal, mialgia, disminución del potasio sérico, aumento de creatinina y del nitrógeno ureico sanguíneo. Asimismo se han registrado numerosos casos de edema pulmonar atribuido a la hidroclorotiazida, con infiltración de granulocitos y sedimentación de IgG en membranas alveolares. El edema pulmonar no cardiogénico puede ser una reacción idiosincrásica rara a la hidroclorotiazida mediada por el sistema inmunitario.

### **Hidroclorotiazida**

En los pacientes tratados únicamente con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se han notificado los acontecimientos adversos siguientes, con independencia de su asociación causal con el fármaco de estudio:

Trastornos electrolíticos y metabólicos (ver "ADVERTENCIAS").

*Frecuentes:* Urticaria, falta de apetito, vómitos, hipotensión ortostática, que puede agravarse con bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes.

*Raras:* Reacción de fotosensibilidad, malestar abdominal, estreñimiento, colestasis o ictericia, arritmia, trastorno del sueño, depresión, parestesia, trastornos visuales.

*Muy raras:* Vasculitis necrosante y necrólisis epidémica tóxica, reacciones parecidas al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, disnea, neumonitis, edema pulmonar.

*Frecuencia no conocida:* Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

### **SOBREDOSIFICACION**

No se conocen casos de sobredosis con SIMULTAN® TRIPLE. El principal síntoma de la sobredosis de valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada acompañada de mareo. La sobredosis de amlodipina puede provocar vasodilatación periférica excesiva y probablemente también taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada y potencialmente duradera, incluso de choque (*shock*) con desenlace mortal.

Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión o en las dos horas posteriores a la ingestión de amlodipina reduce significativamente la absorción de este fármaco. La hipotensión clínicamente significativa por sobredosis de SIMULTAN® TRIPLE exige un apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización asidua de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina. La administración de un vasoconstrictor, si no está contraindicada, puede

# LAZAR

ayudar a restaurar el tono vascular y la tensión arterial. El gluconato de calcio intravenoso puede contribuir a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

No es probable que el valsartán y la amlodipina se eliminen por hemodiálisis; en cambio, la hidroclorotiazida puede eliminarse por esa vía.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;*

*Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.*

## **CONSERVACION**

No conservar a temperatura superior a 25° C y proteger de la humedad.

## **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por  
el Ministerio de Salud. Certificado N° 56855

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.  
Av. Vélez Sársfield 5855  
B1606 ARI Carapachay  
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Fecha última revisión del folleto:.....

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

  
**DR. DANIELA A. CASAS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-81336497 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.14 12:59:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.14 12:59:42 -03:00