



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-81342693-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-81342693-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 nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIMULTAN D / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALSARTAN 80,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; VALSARTAN 160,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; VALSARTAN 160,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg; VALSARTAN 320,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg y VALSARTAN 320,00 mg- HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg; aprobada por Certificado N° 50.404.

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 D / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALSARTAN 80,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; VALSARTAN 160,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; VALSARTAN 160,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg; VALSARTAN 320,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg y VALSARTAN 320,00 mg- HIDROCLOROTIAZIDA 25,00 mg; los nuevos proyectos de prospecto obrantes en los documentos IF-2020-86848666-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-86848421-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-86848880-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.404, 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 prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-81342693-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.19 17:12:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.19 17:12:34 -03:00

SIMULTAN D®
VALSARTAN
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

SIMULTAN D® 80

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|--------------------------------|----------|
| Valsartán | 80,00 mg |
| Hidroclorotiazida | 12,50 mg |
| Celulosa microcristalina | 34,50 mg |
| Croscarmelosa sódica | 1,99 mg |
| Povidona | 3,03 mg |
| Aerosil..... | 1,50 mg |
| Almidón glicolato sódico | 12,00 mg |
| Estearato de magnesio | 5,00 mg |
| Opadry YS 7003 | 4,40 mg |
| Oxido de hierro amarillo..... | 0,36 mg |
| Oxido de Hierro rojo..... | 1,03 mg |

SIMULTAN D® 160

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Valsartán | 160,00 mg |
| Hidroclorotiazida | 12,50 mg |
| Celulosa microcristalina | 69,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 3,93 mg |
| Povidona | 6,06 mg |
| Aerosil..... | 3,00 mg |
| Almidón glicolato sódico | 24,00 mg |
| Estearato de magnesio | 10,00 mg |
| Opadry YS 7003 | 8,63 mg |
| Oxido de hierro amarillo..... | 0,36 mg |
| Oxido de Hierro rojo..... | 1,03 mg |

SIMULTAN D® 160/25

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Valsartán | 160,00 mg |
| Hidroclorotiazida | 25,00 mg |
| Celulosa microcristalina | 74,00 mg |
| Povidona | 4,50 mg |

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
DIRECTORA TECNICA

| | |
|--------------------------------|----------|
| Croscarmelosa sódica | 4,00 mg |
| Almidón glicolato sódico | 24,00 mg |
| Estearato de magnesio | 8,50 mg |
| Opadry YS 7003 | 8,63 mg |
| Oxido de hierro amarillo..... | 0,72 mg |
| Oxido de Hierro rojo..... | 2,06 mg |

Acción terapéutica:

Antihipertensivo.

Indicaciones:

Están indicados en el tratamiento de la hipertensión en pacientes cuya presión arterial no es controlada satisfactoriamente con monoterapia.

Acción farmacológica:

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, la cual se forma a partir de la angiotensina I por medio de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de varios tejidos. Posee una amplia variedad de efectos fisiológicos, incluyendo, en particular, la acción tanto directa como indirecta de la regulación de la presión arterial. Como vasoconstrictor potente, la angiotensina II ejerce una respuesta presora directa. Asimismo, promueve la retención de sodio y la estimulación de la secreción de aldosterona.

El Valsartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II, activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el subtipo 1 (AT_1) del receptor, el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El Valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT_1 y tiene aproximadamente 20.000 veces más afinidad por el receptor AT_1 que por el subtipo 2 (AT_2). El Valsartán no inhibe la ECA, conocida también como quininasa II, la cual convierte a la Angiotensina I en Angiotensina II y degrada la bradiquinina. No debe esperarse potenciación de los efectos colaterales relacionados con la bradiquinina. El Valsartán no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular.

La administración de Valsartán a pacientes con hipertensión produce reducción de la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de los pacientes, luego de la administración de una sola dosis oral, el comienzo de la actividad antihipertensiva se produce dentro de las 2 horas, y el pico de reducción de la presión arterial se logra dentro de las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas luego de su administración. Durante la administración repetida, la reducción máxima de la presión arterial, con cualquier dosis, generalmente se logra dentro de las 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado.

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

DANIELA A. CASAS
IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA

Combinado con la Hidroclorotiazida, se logra una reducción adicional de la presión arterial. El sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente en el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que hay un receptor de alta afinidad en la corteza renal con un sitio de unión principal para la acción el diurético tiazídico y la inhibición del transporte de Na^+Cl^- en el túbulo contorneado distal.

El mecanismo de acción de las tiazidas es a través de la inhibición del transporte symporter Na^+Cl^- (mecanismo que transporta dos sustancias simultáneamente a través de la membrana celular en la misma dirección, una de ellas es transportada a favor de un gradiente de concentración y la otra en contra de este gradiente) quizás compitiendo por el sitio de Cl^- que afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos:

. Directamente: aumentando la excreción de sodio y cloruro en cantidades casi equivalentes.

. Indirectamente: acción diurética que reduce el volumen plasmático, con consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática, aumentos en la secreción de aldosterona, aumentos en la pérdida de potasio en orina y disminuciones en el potasio sérico. La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto la administración concomitante de un antagonista de los receptores de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos.

Farmacocinética:

Valsartán: La absorción del Valsartán luego de la administración oral es rápida, a pesar de que la cantidad varía ampliamente. La biodisponibilidad absoluta promedio para el Valsartán es de aproximadamente 25%. El Valsartán muestra una cinética de declinación multiexponencial (vida media $\alpha < 1$ hora y vida media beta de aproximadamente 9 horas). La farmacocinética del Valsartán es lineal en el rango posológico evaluado. No se observan cambios en la cinética del Valsartán con la administración repetida, y la acumulación es escasa cuando se lo administra una vez al día. Las concentraciones plasmáticas observadas fueron similares en hombres y mujeres. El Valsartán se une en un alto porcentaje a proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica. El volumen de distribución es bajo (aproximadamente 17 litros). El clearance en plasma es relativamente lento (aproximadamente 2 litros / hora) cuando se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 30 litros / hora). De la dosis de Valsartán absorbida el 83% se excreta en heces y el 13% en orina, principalmente como compuesto sin modificación. Cuando el Valsartán se administra con la comida, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de Valsartán disminuye un 48%, aunque a partir de aproximadamente 8 horas luego de la administración las concentraciones plasmáticas de Valsartán son similares para el grupo que ingirió alimentos y el grupo en ayunas. Sin embargo, esta reducción en el AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

IF-2020-84314444-APN-DIC#ANMAT
DANIELA A. CASAS
DIRECTORA TECNICA

Hidroclorotiazida: La absorción de la Hidroclorotiazida después de una dosis oral es rápida (tmáx de aproximadamente 2 horas). La cinética de distribución y de eliminación ha sido generalmente descrita por función bioexponencial de declinación, con una vida media terminal de 6-15 horas. El aumento en el AUC promedio es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico. No hay cambios en la cinética de la Hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se la administra una vez al día. La biodisponibilidad absoluta de la Hidroclorotiazida es del 60-80%, luego de la administración oral, excretándose >95% de la dosis absorbida como compuesto sin cambios, en la orina y aproximadamente el 4% como el hidrolizado, 2-amino-4-cloro-m-bencendisulfonamida. Se ha informado que la administración concomitante con los alimentos aumenta tanto como disminuye la disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida comparada con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y de escasa importancia clínica.

Valsartán/Hidroclorotiazida: La disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida disminuye en alrededor de un 30% cuando se la administra concomitantemente con el Valsartán. La cinética del Valsartán no es afectada considerablemente por la administración concomitante de la Hidroclorotiazida. Esta interacción observada no afecta el uso combinado del Valsartán con la Hidroclorotiazida, como pudo comprobarse en estudios clínicos realizados.

Posología y administración:

La dosis recomendada de SIMULTAN D® 160/25 es de 1 comprimido recubierto al día. Cuando sea pertinente desde el punto de vista clínico, pueden utilizarse las dosis de 80 mg de valsartan y 12.5 mg de hidroclorotiazida (SIMULTAN D®) o de 160 mg de valsartan y 12.5 mg de hidroclorotiazida (SIMULTAN D® 160). Si fuera preciso puede utilizarse la dosis de 160 mg de valsartan y 25 mg de hidroclorotiazida. El máximo efecto antihipertensivo se observa en un plazo de 2 a 4 semanas. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal (clearance de creatinina > 30 ml/min.). En cambio en pacientes con mayor deterioro de la función renal, los diuréticos de asa son preferidos, por lo tanto el uso de SIMULTAN D® no estaría recomendado. Un paciente cuya presión arterial no está controlada, puede ser medicado con SIMULTAN D® 80/12.5 1 vez al día. Si la presión arterial se mantiene fuera de control después de 3 ó 4 semanas, puede ser incrementada tanto la dosis de Valsartan como la de hidroclorotiazida hasta conseguir que las cifras de presión arterial se encuentren dentro de los límites normales. Un paciente que se encuentra en tratamiento con SIMULTAN D® 160/25 mg, y que experimenta hipopotasemia con este régimen, debe pasar a la concentración de 12.5 de hidroclorotiazida (SIMULTAN D® 80/12.5 o SIMULTAN D® 160/12.5) SIMULTAN D® puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos. SIMULTAN D® puede ser administrado antes o durante las comidas. No se necesitan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada de origen no biliar y sin colestasis. No se han establecido la seguridad y la eficacia de SIMULTAN D® 160/25 en niños.

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

DANIELA A. CASAS
IF-2020-84314444-APN-DIC#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Embarazo. Deterioro hepático severo, cirrosis biliar y colestasis. Anuria, deterioro renal severo (clearance de creatinina <30ml/min). Hipokalemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

Advertencias:

. **Lupus eritematoso sistémico:** Se ha informado que los diuréticos tiazídicos exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

. Estenosis de la arteria renal

La seguridad de la administración de Valsartán en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de las arterias renales o estenosis de un sólo riñón, no se ha establecido.

. **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:

. Electrolitos séricos:

La administración concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, o de otras drogas que pueden aumentar los niveles de potasio (Heparina, etc.) deberá hacerse con precaución. Se ha observado hipokalemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Se recomienda el control frecuente del potasio sérico. El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con hiponatremia y alcalosis

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
DIRECTORA TECNICA

hipoclorémica. Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cuál puede derivar en hipomagnesemia.

. Pacientes con depleción de sodio y/o volumen:

En pacientes con depleción severa de sodio y/o depleción de volumen, tales como aquellos que reciben dosis elevadas de diuréticos, puede producirse raramente hipotensión sintomática luego de la iniciación del tratamiento con SIMULTAN D®. La depleción de sodio y/o volumen debe ser corregida antes del inicio del tratamiento con SIMULTAN D®.

Si se presenta hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y de ser necesario se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede ser continuado una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

. Otros trastornos metabólicos:

Los diuréticos tiazídicos pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.

. Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con alteración renal. Sin embargo, no se dispone de información con respecto a casos severos (clearance de creatinina < 30 ml/min), por lo que se aconseja precaución. El Valsartán se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y no es eliminado por diálisis mientras que el clearance de Hidroclorotiazida se logrará mediante diálisis. El clearance renal de la Hidroclorotiazida se compone de filtración pasiva y secreción activa en el túbulo renal. Como se espera para un compuesto que se depura casi exclusivamente a través de los riñones, la función renal tiene un marcado efecto sobre la cinética de la Hidroclorotiazida.

. Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis. No obstante, SIMULTAN D® debe ser utilizado con precaución. La insuficiencia hepática no altera significativamente la farmacocinética de la Hidroclorotiazida. En una prueba farmacocinética en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición al Valsartán aumentó aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos. No hay datos disponibles sobre el uso de Valsartán en pacientes con insuficiencia hepática severa.

. Ancianos

Se observó una exposición sistémica a Valsartán algo mayor en algunos ancianos que en individuos jóvenes; sin embargo, no se ha demostrado que esto tenga alguna importancia clínica.

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
DIRECTORA TECNICA

Determinados datos sugieren que el clearance sistémico de la Hidroclorotiazida ester reducido en pacientes de edad avanzada tanto sanos como hipertensos en comparación con voluntarios jóvenes sanos.

. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinarias:

Al igual que con otras drogas antihipertensivas, se recomienda tener precaución cuando se conducen automóviles o se manejan maquinarias.

. Embarazo y lactancia

Embarazo: Categoría C. Aún cuando no existen experiencias en el uso de Valsartán en mujeres embarazadas, se ha informado que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a mujeres durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, causa daño y muerte del feto en desarrollo.

Por lo tanto, el Valsartán no debe ser utilizado durante el embarazo, y en caso de detectarse embarazo durante el uso con Valsartán, este debe ser suspendido tan pronto como sea posible.

Se desconoce si el Valsartán es excretado en la leche materna, pero se ha observado que se excreta en la leche de ratas, por lo tanto, no es aconsejable el empleo de Valsartán en madres que amamantan.

. Interacciones

Otros antihipertensivos: El efecto antihipertensivo puede incrementarse si se administra concomitantemente con otras drogas antihipertensivas.

Potasio: La administración concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, o de otras drogas que pueden alterar los niveles de potasio (Heparina, etc.) deberá hacerse con precaución y se recomienda controlar frecuentemente los niveles de potasio plasmáticos.

Litio: Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas se observaron aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y de su toxicidad. Por lo tanto se recomienda especial precaución cuando se administra este producto concomitantemente con Litio.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica durante los estudios realizados administrando Valsartán como monoterapia. Los fármacos que se han estudiado en las experiencias clínicas comprenden: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

Pueden ocurrir las siguiente interacciones farmacológicas debido a la Hidroclorotiazida:

Las tiazidas potencian la acción de los derivados del curare.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
DIRECTORA TECNICA

La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroides puede disminuir la actividad diurética y antihipertensiva de la Hidroclorotiazida. La hipovolemia coexistente puede inducir insuficiencia renal aguda.

El efecto hipokalémico de los diuréticos puede ser aumentado por diuréticos kaliuréticos, corticoesteroides, ACTH, Anfotericina, Penicilina G, derivados del ácido salicílico.

Pueden ocurrir hipokalemia o hipomagnesemia inducidas por la Hidroclorotiazida, favoreciendo el comienzo de arritmias cardíacas inducidas por digital.

Insulina y antidiabéticos orales: Puede ser necesario ajustar la posología de la Insulina y antidiabéticos orales, cuando son administrados concomitantemente con SIMULTAN D®.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al Allopurinol, aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la Amantadina, incrementar el efecto hiperglucémico del Diazóxido y reducir la excreción renal de drogas citotóxicas (Ej.: Ciclofosfamida, Metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede ser aumentada por agentes anticolinérgicos (Ej. Atropina, Biperideno), aparentemente por disminución de la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Metildopa: Se han reportado casos de anemia hemolítica durante el uso concomitante de Hidroclorotiazida y Metildopa.

Colestiramina: Disminuye la absorción de diuréticos tiazídicos.

Vitamina D o sales de calcio: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con Vitamina D o sales de calcio, puede potenciar el aumento del calcio sérico.

Ciclosporina: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos y Ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño en la fertilidad.

La combinación de Valsartán e Hidroclorotiazida no fue evaluada para determinar mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

No obstante, tanto el Valsartán como la Hidroclorotiazida han sido evaluados individualmente para determinar mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad con resultados negativos.

Efectos adversos:

La combinación de Valsartán con Hidroclorotiazida ha sido evaluada en más de 1300 pacientes, incluyendo 360 tratados por más de 6 meses y 170 por más de un año. Los efectos adversos fueron generalmente moderados y transitorios y en raras ocasiones requirieron de la suspensión de la terapia. La incidencia global de los efectos adversos observados con la asociación fue comparable a la observada con el placebo.

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
DIRECTORA TECNICA

La frecuencia de efectos adversos no estuvo relacionada con la edad, sexo o raza. En estudios clínicos controlados, la necesidad de discontinuar la terapia debido a efectos adversos fue requerida en el 3,6% de los pacientes a los que fue administrada la asociación y en el 4,3 % a los cuales fue administrado el placebo. Las principales causas para discontinuar la terapia con la asociación fueron cefaleas, fatiga y mareos.

Los efectos adversos observados en estudios clínicos controlados en al menos el 2% de los pacientes tratados con la asociación (n=730) y con una incidencia mayor que la observada en los pacientes tratados con placebo (n=93) incluyeron mareos (9% vs 7%), infección viral (3% vs 1%), fatiga (5% vs 1%), faringitis (3% vs 1%), tos (3% vs 0%) y diarrea (3% vs 0%).

Los siguientes efectos adversos ocurrieron en más del 2% de los pacientes tratados con la asociación pero con una incidencia similar a los tratados con el placebo: Cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, dolor de espalda y dolor torácico.

Efectos ortostáticos relacionados con la dosis fueron observados en menos del 1% de los pacientes. Un incremento de la incidencia de mareos, relacionado con la dosis, fue observado en pacientes que fueron tratados con Valsartán 160 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg (16%) y Valsartán 80 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg (6%).

Efecto adverso de frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Otros efectos adversos han sido reportados en pacientes tratados con la asociación (>0,2% de los pacientes tratados con la asociación), durante estudios clínicos controlados, sin embargo, se desconoce si estos efectos adversos están relacionados causalmente con la administración de las drogas.

Cuerpo como un todo: Reacciones alérgicas, anafilaxia, astenia y edema.

Cardiovasculares: Palpitaciones síncope y taquicardia.

Dermatológico: Rubor, rash, quemazón, incremento en la sudoración.

Digestivo: Incremento del apetito, constipación, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca, náuseas, dolor abdominal y vómitos.

Metabólico: Deshidratación y gota.

Músculo esquelético: Artralgias, calambres, debilidad muscular, dolor de los miembros superiores e inferiores.

Neurológico y Psiquiátrico: Ansiedad, depresión, insomnio, disminución de la libido, parestesia y somnolencia.

Respiratorio: Broncoespasmo, disnea y epistaxis.

Sentidos: Tinnitus, vértigo y anomalías en la visión.

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
DIRECTORA TECNICA

Urogenital: Disuria, impotencia, micciones frecuentes e infecciones del tracto urinario.

Hallazgos de laboratorio:

Se observó una disminución superior al 20% del potasio sérico en el 5,8% de los pacientes que recibieron la asociación en comparación con el placebo (3,3%) (Ver precauciones).

Según ensayos clínicos controlados, se observaron elevaciones menores en la creatinina en 1,4% de los pacientes tratados con la asociación y 1,1% en los pacientes que recibieron placebo.

Sobredosificación:

Si bien no existe experiencia de sobredosis con SIMULTAN D[®], el principal signo que podría esperarse es hipotensión marcada. Si la ingestión es reciente, deberá inducirse el vómito. De lo contrario, el tratamiento usual sería la infusión intravenosa de solución salina normal.

El Valsartán no puede ser eliminado por medio de hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, mientras que el clearance de Hidroclorotiazida será logrado mediante diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

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

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

Hospital Fernández: (011) 4801-5555/7767

Conservación:

Conservar entre 15° y 30°C, en lugar seco, protegido de la luz.

Presentaciones:

SIMULTAN D[®] 80 :

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

SIMULTAN D[®] 160:

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

SIMULTAN D[®] 160/25:

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por
el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 50.404

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
DIRECTORA TECNICA

B1606 ARI Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Fecha última revisión del folleto:.....

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACIA
DIRECTORA TECNICA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-81342693 PROSP 80, 160, 160-25

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.14 12:58:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.14 12:58:37 -03:00

SIMULTAN D®
VALSARTAN
HIDROCLOROTIAZIDA
 Comprimidos recubiertos
 Venta bajo receta
 Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

SIMULTAN D® 320/12,5

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Valsartán | 320,00 mg |
| Hidroclorotiazida | 12,50 mg |
| Celulosa microcristalina PH 101 | 64,25 mg |
| Lactosa CD | 82,25 mg |
| Crospovidona | 85,00 mg |
| Dióxido de Silicio Coloidal | 6,00 mg |
| Estearato de magnesio | 30,00 mg |
| HPMC LAY AQ H05001P4 | 10,00 mg |
| Oxido de hierro rojo | 0,05 mg |
| Oxido de hierro negro | 0,005 mg |

SIMULTAN D® 320/25

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Valsartán | 320,00 mg |
| Hidroclorotiazida | 25,00 mg |
| Celulosa microcristalina PH 101 | 58,00 mg |
| Lactosa CD | 76,00 mg |
| Crospovidona | 85,00 mg |
| Dióxido de Silicio Coloidal | 6,00 mg |
| Estearato de magnesio | 30,00 mg |
| HPMC LAY AQ H05001P4 | 10,00 mg |
| Oxido de hierro amarillo | 2,00 mg |

Acción terapéutica:

Antihipertensivo. Combinación de un antagonista de la Angiotensina II (valsartán) y un diurético (hidroclorotiazida). Código ATC C09D A03

Indicaciones:

Están indicados en el tratamiento de la hipertensión en adultos mayores de 18 años cuya presión arterial no es controlada satisfactoriamente con monoterapia.

Puede usarse como tratamiento inicial en pacientes que probablemente necesiten múltiples fármacos para lograr los objetivos de presión arterial. La elección de Simultán® D como

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA

tratamiento antihipertensivo inicial se deberá basar en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

Los pacientes con hipertensión grado II tienen un riesgo relativamente alto de eventos cardiovasculares (como accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas visuales, por lo tanto un tratamiento rápido es clínicamente relevante. La decisión de usar una combinación como tratamiento inicial deberá ser personalizada y deberá ser ajustado de acuerdo a la presión arterial basal, al control de la misma y la mayor probabilidad de lograrla con una combinación en comparación con la monoterapia. Los objetivos de control de la presión arterial individual pueden variar en función del riesgo del paciente.

Acción farmacológica:

La hormona activa del SRAA es la angiotensina II, la cual se forma a partir de la angiotensina I por medio de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de varios tejidos. Posee una amplia variedad de efectos fisiológicos, incluyendo, en particular, la acción tanto directa como indirecta de la regulación de la presión arterial. Como vasoconstrictor potente, la angiotensina II ejerce una respuesta presora directa. Asimismo, promueve la retención de sodio y la estimulación de la secreción de aldosterona.

El Valsartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II, activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el subtipo 1 (AT₁) del receptor, el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El Valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT₁ y tiene aproximadamente 20.000 veces más afinidad por el receptor AT₁ que por el subtipo 2 (AT₂). El Valsartán no inhibe la ECA, conocida también como quininasa II, la cual convierte a la Angiotensina I en Angiotensina II y degrada la bradiquinina. No debe esperarse potenciación de los efectos colaterales relacionados con la bradiquinina. El Valsartán no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular.

La administración de Valsartán a pacientes con hipertensión produce reducción de la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de los pacientes, luego de la administración de una sola dosis oral, el comienzo de la actividad antihipertensiva se produce dentro de las 2 horas, y el pico de reducción de la presión arterial se logra dentro de las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas luego de su administración. Durante la administración repetida, la reducción máxima de la presión arterial, con cualquier dosis, generalmente se logra dentro de las 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado.

Combinado con la Hidroclorotiazida, se logra una reducción adicional de la presión arterial. El sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente en el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que hay un receptor de alta afinidad en la corteza renal con un sitio de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de Na⁺Cl⁻ en el túbulo contorneado distal.

El mecanismo de acción de las tiazidas es a través de la inhibición del transportador Na⁺Cl⁻ (mecanismo que transporta dos sustancias simultáneamente a través de la membrana celular en la misma dirección, una de ellas es transportada a favor de un gradiente de concentración y la otra en contra de este gradiente) quizás compitiendo por el sitio de Cl⁻ que afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos:

. Directamente: aumentando la excreción de sodio y cloruro en cantidades casi equivalentes.

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

. Indirectamente: acción diurética que reduce el volumen plasmático, con consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática, aumentos en la secreción de aldosterona, aumentos en la pérdida de potasio en orina y disminuciones en el potasio sérico. La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto la administración concomitante de un antagonista de los receptores de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos.

Farmacocinética:

Valsartán: La absorción del Valsartán luego de la administración oral es rápida, a pesar de que la cantidad varía ampliamente. La biodisponibilidad absoluta promedio para el Valsartán es de aproximadamente 25%. El Valsartán muestra una cinética de declinación multiexponencial (vida media $\alpha < 1$ hora y vida media beta de aproximadamente 9 horas). La farmacocinética del Valsartán es lineal en el rango posológico evaluado. No se observan cambios en la cinética del Valsartán con la administración repetida, y la acumulación es escasa cuando se lo administra una vez al día. Las concentraciones plasmáticas observadas fueron similares en hombres y mujeres. El Valsartán se une en un alto porcentaje a proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica. El volumen de distribución es bajo (aproximadamente 17 litros). El clearance en plasma es relativamente lento (aproximadamente 2 litros / hora) cuando se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 30 litros / hora). De la dosis de Valsartán absorbida el 83% se excreta en heces y el 13% en orina, principalmente como compuesto sin modificación. Cuando el Valsartán se administra con la comida, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de Valsartán disminuye un 48%, aunque a partir de aproximadamente 8 horas luego de la administración las concentraciones plasmáticas de Valsartán son similares para el grupo que ingirió alimentos y el grupo en ayunas. Sin embargo, esta reducción en el AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico.

Hidroclorotiazida: La absorción de la Hidroclorotiazida después de una dosis oral es rápida (tm_{ax} de aproximadamente 2 horas). La cinética de distribución y de eliminación ha sido generalmente descrita por función bioexponencial de declinación, con una vida media terminal de 6-15 horas. El aumento en el AUC promedio es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico. No hay cambios en la cinética de la Hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se la administra una vez al día. La biodisponibilidad absoluta de la Hidroclorotiazida es del 60-80%, luego de la administración oral, excretándose >95% de la dosis absorbida como compuesto sin cambios, en la orina y aproximadamente el 4% como el hidrolizado, 2-amino-4-cloro-m-bencendisulfonamida. Se ha informado que la administración concomitante con los alimentos aumenta tanto como disminuye la disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida comparada con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y de escasa importancia clínica.

Valsartán/Hidroclorotiazida: La disponibilidad sistémica de la Hidroclorotiazida disminuye en alrededor de un 30% cuando se la administra concomitantemente con el Valsartán. La cinética del Valsartán no es afectada considerablemente por la administración concomitante de la Hidroclorotiazida. Esta interacción observada no afecta el uso combinado del Valsartán con la Hidroclorotiazida, como pudo comprobarse en estudios clínicos realizados.

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Grupos de pacientes especiales

Ancianos

Se observó una exposición sistémica a valsartán algo mayor en algunos ancianos que en individuos jóvenes; sin embargo, no se ha demostrado que esto tenga alguna importancia clínica.

Determinados datos sugieren que el clearance sistémico de la Hidroclorotiazida ester reducido en pacientes de edad avanzada tanto sanos como hipertensos en comparación con voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con una tasa de filtrado glomerular (FG) entre 30 y 70 mL/min.

No se dispone de información sobre el uso de Simultán® D en pacientes con insuficiencia renal grave (FG <30mL/min) o en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina con diálisis, al contrario de hidroclorotiazida. La depuración renal de hidroclorotiazida consiste en filtración pasiva y secreción activa en el túbulo renal. Como se trata de un compuesto que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal ejerce un efecto importante en la cinética de hidroclorotiazida.

En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de ABC de hidroclorotiazida se incrementan, y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la vida media de eliminación es casi el doble. El aclaramiento renal de hidroclorotiazida también se reduce en gran medida en comparación con el aclaramiento renal de aproximadamente 300 mL/min que presentan los pacientes con función renal normal. Por lo tanto Simultán® D debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG <30mL/min).

Insuficiencia hepática

Según datos, la exposición a valsartán prácticamente se duplicó en pacientes con disfunción hepática leve en comparación con individuos sanos. Sin embargo, se carece de información sobre el uso de valsartán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario reducir la dosis.

Sin embargo, Simultán® D debería ser administrado con precaución en pacientes con trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática severa.

Posología y administración:

La dosis recomendada de SIMULTAN D® es de 1 comprimido recubierto al día. Cuando sea pertinente desde el punto de vista clínico, pueden utilizarse las dosis de 80 mg de valsartan y 12.5 mg de hidroclorotiazida (SIMULTAN D® 80) o de 160 mg de valsartan y 12.5 mg de hidroclorotiazida (SIMULTAN D® 160). Si fuera preciso puede utilizarse la dosis de 160 mg de valsartan y 25 mg de hidroclorotiazida o 320 mg de valsartán más 12,5 mg o 25 mg de hidroclorotiazida. El máximo efecto antihipertensivo se observa en un plazo de 2 a 4 semanas. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal (clearance de creatinina > 30 ml/min.). En cambio en pacientes con mayor deterioro de la función renal, los diuréticos de asa son preferidos, por lo tanto el uso de SIMULTAN D® no estaría recomendado. Si la presión arterial se mantiene fuera de control después de 3 ó 4 semanas, puede ser incrementada tanto la dosis de valsartan como la de hidroclorotiazida hasta conseguir que las cifras de presión arterial se encuentren dentro de los límites normales. Un paciente que se

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

encuentra en tratamiento con SIMULTAN D[®] 160/25 mg, y que experimenta hipopotasemia con este régimen, debe pasar a la concentración de 12.5 de hidroclorotiazida (SIMULTAN D[®] 80/12.5 o SIMULTAN D[®] 160/12.5) SIMULTAN D[®] puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos. SIMULTAN D[®] puede ser administrado antes o durante las comidas. No se necesitan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada de origen no biliar y sin colestasis. No se han establecido la seguridad y la eficacia de SIMULTAN D[®] en niños. La dosis máxima diaria es de 320/25 mg.

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Embarazo. Deterioro hepático severo, cirrosis biliar y colestasis. Anuria, deterioro renal severo (clearance de creatinina <30ml/min). Hipokalemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática. Uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II), incluyendo valsartán, o de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con aliskiren en pacientes con diabetes tipo 2.

Advertencias:

. **Lupus eritematoso sistémico:** Se ha informado que los diuréticos tiazídicos exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

. Estenosis de la arteria renal

La seguridad de la administración de Valsartán en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de las arterias renales o estenosis de un sólo riñón, no se ha establecido.

. 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:

. Electrolitos séricos:

La administración concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, o de otras drogas que pueden aumentar los niveles de

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

potasio (Heparina, etc.) deberá hacerse con precaución. Se ha observado hipokalemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Se recomienda el control frecuente del potasio sérico. El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cuál puede derivar en hipomagnesemia.

. Pacientes con depleción de sodio y/o volumen:

En pacientes con depleción severa de sodio y/o depleción de volumen, tales como aquellos que reciben dosis elevadas de diuréticos, puede producirse raramente hipotensión sintomática luego de la iniciación del tratamiento con SIMULTAN D[®]. La depleción de sodio y/o volumen debe ser corregida antes del inicio del tratamiento con SIMULTAN D[®].

Si se presenta hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y de ser necesario se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede ser continuado una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

. Otros trastornos metabólicos:

Los diuréticos tiazídicos pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.

. Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con alteración renal. Sin embargo, no se dispone de información con respecto a casos severos (clearance de creatinina < 30 ml/min), por lo que se aconseja precaución. El Valsartán se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y no es eliminado por diálisis mientras que el clearance de Hidroclorotiazida se logrará mediante diálisis. El clearance renal de la Hidroclorotiazida se compone de filtración pasiva y secreción activa en el túbulo renal. Como se espera para un compuesto que se depura casi exclusivamente a través de los riñones, la función renal tiene un marcado efecto sobre la cinética de la Hidroclorotiazida.

. Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis. No obstante, SIMULTAN D[®] debe ser utilizado con precaución. La insuficiencia hepática no altera significativamente la farmacocinética de la Hidroclorotiazida. En una prueba farmacocinética en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición al Valsartán aumentó aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos. No hay datos disponibles sobre el uso de Valsartán en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Angioedema

En algunos pacientes tratados con valsartán, han sido reportado angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o de lengua. Algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina IECAs. Se debe interrumpir el tratamiento con Simultán[®] D inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema, y no se debe volver a administrar.

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Pacientes con insuficiencia cardíaca / post-infarto de miocardio

En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej. Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o la muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente la valoración de la función renal.

Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

Se debe tener precaución mientras se co-administren los ARA, como valsartán, con otros agentes bloqueantes del SRAA, como los IECA o aliskiren.

. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinarias:

Al igual que con otras drogas antihipertensivas, se recomienda tener precaución cuando se conducen automóviles o se manejan maquinarias.

. Embarazo y lactancia

Embarazo: Categoría C. Aún cuando no existen experiencias en el uso de Valsartán en mujeres embarazadas, se ha informado que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a mujeres durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, causa daño y muerte del feto en desarrollo.

Por lo tanto, el Valsartán no debe ser utilizado durante el embarazo, y en caso de detectarse embarazo durante el uso con Valsartán, este debe ser suspendido tan pronto como sea posible.

Se desconoce si el Valsartán es excretado en la leche materna, pero se ha observado que se excreta en la leche de ratas, por lo tanto, no es aconsejable el empleo de Valsartán en madres que amamantan.

. Interacciones

Valsartán

Otros antihipertensivos: El efecto antihipertensivo puede incrementarse si se administra concomitantemente con otras drogas antihipertensivas.

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) con ARA, IECA o aliskiren: el uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán, con otros agentes que actúan sobre el SRAA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes tratados con valsartán y otros agentes que afectan al SRAA. (ver precauciones)

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán o de IECA con aliskiren, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30ml/min).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán, o IECA con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2.

Potasio: La administración concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, o de otras drogas que pueden alterar los

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

niveles de potasio (Heparina, etc.) deberá hacerse con precaución y se recomienda controlar frecuentemente los niveles de potasio plasmáticos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2): cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, en pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia con diuréticos), o con función renal comprometida, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en pacientes tratados concomitantemente con AINEs.

Transportadores: Los resultados de un estudio in vitro con tejidos hepáticos humanos indican que valsartán es un sustrato del transportador de la absorción de OATP1B1 hepática y el flujo de salida MRP2 hepática del transportador. La administración conjunta de inhibidores del transportador de la absorción (rifampicina, ciclosporina) o transportador de salida (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de valsartán.

Litio: Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas se observaron aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y de su toxicidad. Por lo tanto se recomienda especial precaución cuando se administra este producto concomitantemente con Litio.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica durante los estudios realizados administrando Valsartán como monoterapia. Los fármacos que se han estudiado en las experiencias clínicas comprenden: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

Pueden ocurrir las siguientes interacciones farmacológicas debido a la Hidroclorotiazida:

Las tiazidas potencian la acción de los derivados del curare.

La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroides puede disminuir la actividad diurética y antihipertensiva de la Hidroclorotiazida. La hipovolemia coexistente puede inducir insuficiencia renal aguda.

El efecto hipokalémico de los diuréticos puede ser aumentado por diuréticos kaliuréticos, corticoesteroides, ACTH, Anfotericina, Penicilina G, derivados del ácido salicílico.

Pueden ocurrir hipokalemia o hipomagnesemia inducidas por la Hidroclorotiazida, favoreciendo el comienzo de arritmias cardíacas inducidas por digital.

Insulina y antidiabéticos orales: Puede ser necesario ajustar la posología de la Insulina y antidiabéticos orales, cuando son administrados concomitantemente con SIMULTAN D®.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al Allopurinol, aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la Amantadina, incrementar el efecto hiperglucémico del Diazóxido y reducir la excreción renal de drogas citotóxicas (Ej.: Ciclofosfamida, Metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede ser aumentada por agentes anticolinérgicos (Ej. Atropina, Biperideno), aparentemente por disminución de la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Metildopa: Se han reportado casos de anemia hemolítica durante el uso concomitante de Hidroclorotiazida y Metildopa.

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Colestiramina: Disminuye la absorción de diuréticos tiazídicos.

Vitamina D o sales de calcio: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con Vitamina D o sales de calcio, puede potenciar el aumento del calcio sérico.

Ciclosporina: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos y Ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño en la fertilidad.

La combinación de Valsartán e Hidroclorotiazida no fue evaluada para determinar mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

No obstante, tanto el Valsartán como la Hidroclorotiazida han sido evaluados individualmente para determinar mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad con resultados negativos.

Efectos adversos:

La combinación de Valsartán con Hidroclorotiazida ha sido evaluada en más de 1300 pacientes, incluyendo 360 tratados por más de 6 meses y 170 por más de un año. Los efectos adversos fueron generalmente moderados y transitorios y en raras ocasiones requirieron de la suspensión de la terapia. La incidencia global de los efectos adversos observados con la asociación fue comparable a la observada con el placebo.

La frecuencia de efectos adversos no estuvo relacionada con la edad, sexo o raza. En estudios clínicos controlados, la necesidad de discontinuar la terapia debido a efectos adversos fue requerida en el 3,6% de los pacientes a los que fue administrada la asociación y en el 4,3 % a los cuales fue administrado el placebo. Las principales causas para discontinuar la terapia con la asociación fueron cefaleas, fatiga y mareos.

Los efectos adversos observados en estudios clínicos controlados en al menos el 2% de los pacientes tratados con la asociación (n=730) y con una incidencia mayor que la observada en los pacientes tratados con placebo (n=93) incluyeron mareos (9% vs 7%), infección viral (3% vs 1%), fatiga (5% vs 1%), faringitis (3% vs 1%), tos (3% vs 0%) y diarrea (3% vs 0%).

Los siguientes efectos adversos ocurrieron en más del 2% de los pacientes tratados con la asociación pero con una incidencia similar a los tratados con el placebo: Cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, dolor de espalda y dolor torácico.

Efectos ortostáticos relacionados con la dosis fueron observados en menos del 1% de los pacientes. Un incremento de la incidencia de mareos, relacionado con la dosis, fue observado en pacientes que fueron tratados con Valsartán 160 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg (16%) y Valsartán 80 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg (6%).

Efecto adverso de frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Otros efectos adversos han sido reportados en pacientes tratados con la asociación (>0,2% de los pacientes tratados con la asociación), durante estudios clínicos controlados, sin embargo, se desconoce si estos efectos adversos están relacionados causalmente con la administración de las drogas.

Cuerpo como un todo: Reacciones alérgicas, anafilaxia, astenia y edema.

Cardiovasculares: Palpitaciones síncope y taquicardia.

Dermatológico: Rubor, rash, quemazón, incremento en la sudoración.

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Digestivo: Incremento del apetito, constipación, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca, náuseas, dolor abdominal y vómitos.

Metabólico: Deshidratación y gota.

Músculo esquelético: Artralgias, calambres, debilidad muscular, dolor de los miembros superiores e inferiores.

Neurológico y Psiquiátrico: Ansiedad, depresión, insomnio, disminución de la libido, parestesia y somnolencia.

Respiratorio: Broncoespasmo, disnea y epistaxis.

Sentidos: Tinnitus, vértigo y anormalidades en la visión.

Urogenital: Disuria, impotencia, micciones frecuentes e infecciones del tracto urinario.

Hallazgos de laboratorio:

Se observó una disminución superior al 20% del potasio sérico en el 5,8% de los pacientes que recibieron la asociación en comparación con el placebo (3,3%) (Ver precauciones).

Según ensayos clínicos controlados, se observaron elevaciones menores en la creatinina en 1,4% de los pacientes tratados con la asociación y 1,1% en los pacientes que recibieron placebo.

Sobredosificación:

Si bien no existe experiencia de sobredosis con SIMULTAN D[®], el principal signo que podría esperarse es hipotensión marcada. Si la ingestión es reciente, deberá inducirse el vómito. De lo contrario, el tratamiento usual sería la infusión intravenosa de solución salina normal.

El Valsartán no puede ser eliminado por medio de hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, mientras que el clearance de Hidroclorotiazida será logrado mediante diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

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

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

Hospital Fernández: (011) 4801-5555/7767

Conservación:

Conservar entre 15° y 30°C, en lugar seco, protegido de la luz.

Presentaciones:

SIMULTAN D[®] 320/12,5 :

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas de uso hospitalario.

SIMULTAN D[®] 320/25:

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas de uso hospitalario.

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por
el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.404

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**

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

**DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA**



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-81342693 PROSP 320-25, 320-12,5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.14 12:58:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.14 12:58:59 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto, infórmelo a su médico o farmacéutico.

¿Qué contiene Simultán® D?

Cada comprimido 320/12,5 contiene: Valsartán 320,0 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes c.s.

Cada comprimido 320/25 contiene: Valsartán 320,0 mg; Hidroclorotiazida 25,0 mg. Excipientes c.s.

Acción Terapéutica:

Simultán® D es un medicamento antihipertensivo que contiene dos fármacos para disminuir la presión arterial elevada.

¿Para qué se usa Simultán® D?

Simultán® D está indicado en pacientes con hipertensión esencial (tensión arterial elevada) que no se controla adecuadamente ni con hidroclorotiazida ni con valsartán en monoterapia (cada droga por separado).

La hidroclorotiazida es un diurético que posee efectos hipotensores propios y potencia la acción de otras sustancias antihipertensivas como valsartán.

El valsartán impide que algunas sustancias naturalmente presentes en el organismo para elevar la presión actúen, lo que hace que la presión arterial baje y mejore el flujo sanguíneo.

¿Qué personas no pueden recibir Simultán® D?

No use este medicamento si Ud. sabe que es alérgico a algunos de los ingredientes del medicamento.

Jamás use este medicamento si usted está embarazada, le puede causar daño al bebé. Si queda embarazada deje inmediatamente de tomar este medicamento y avise a su médico.

¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?

Si Ud. está tomando algún otro medicamento o suplementos (sales) de potasio, o si está dando pecho a su bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Informe a su médico si padece algunos de los siguientes trastornos:

- enfermedad del riñón (o si está recibiendo diálisis);
- enfermedad del hígado;
- estenosis valvular mitral y aórtica (estrechamiento de las válvulas del corazón), miocardiopatía hipertrófica obstructiva (engrosamiento anormal de las paredes del corazón), angina de pecho (dolor u opresión de pecho), enfermedad grave de las arterias coronarias;

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

- estenosis (estrechamiento) de la arteria renal;
- cáncer de piel o si le aparece una lesión inesperada de la piel durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma). Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando Simultán D.

¿Qué cuidados debo tener mientras estoy tomando este medicamento?

Pueden aparecer efectos no deseados causados por el medicamento.

Los efectos secundarios más frecuentes con Simultán® D observados de forma frecuente (aparecen en menos de uno de cada diez pacientes) son diarrea, cansancio, faringitis, rinitis, picazón y erupciones en la piel, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y mareo. También, puede ocurrir un efecto adverso de frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Ante cualquier duda o aparición de algún síntoma durante el tratamiento, consulte con su médico.

¿Cómo se usa Simultán® D?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Simultán® D indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Pida a su médico que le aclare cualquier cuestión que no entienda contenida en el prospecto que acompaña al medicamento.

Simultán® D se administra oralmente en un comprimido una vez al día con un poco de agua, con o sin alimentos.

Si olvidó tomar su dosis a su hora, tómela lo antes posible, y después continúe con el esquema de dosificación habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

La dosis puede ser modificada por el médico de acuerdo a la necesidad de cada paciente.

No se auto-medique con Simultán® D. Es importante que usted no ingiera mayor cantidad de Simultán® D que lo indicado por su médico.

No se espera que una sobredosis accidental cause problemas graves. No obstante, si toma más Simultán® D del que le han indicado, póngase en contacto con su médico.

¿Qué debo hacer ante una sobredosis o si tomé más cantidad de la necesaria?

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650

Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011)4961-6001

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Laboratorio Dr. Lazar

011-5550-2900

www.lazar.com.ar

ANMAT Responde

0800-333-1234

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Conservación:

Conservar entre 15º y 30ºC, en lugar seco, protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por
el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.404

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

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

IF-2020-84314444-APN-DGA#ANMAT

**DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA**



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-81342693 INF PAC 320-25, 320-12,5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.14 12:59:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.14 12:59:19 -03:00