



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° **2 5 9 71**

BUENOS AIRES, **20 MAY 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014248-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DR. LAZAR y CIA. S.A.Q. E I. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 25971

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 25971

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SIMULTAN A y nombre/s genérico/s VALSARTAN +AMLODIPINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° 25971

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-014248-09-1

DISPOSICIÓN N°:

25971


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2 5 9 7

Nombre comercial: SIMULTAN A

Nombre/s genérico/s: VALSARTAN +AMLODIPINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.: Velez Sarsfield 5855,
Carapachay, -Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: SIMULTAN A.

Clasificación ATC: C09DB01.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Indicación/es autorizada/s : Tratamiento de la hipertensión esencial. Esta indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina o valsartan en monoterapia

Concentración/es: 5 MG de AMLODIPINA (COMO BESILATO), 80 MG de VALSARTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 MG, VALSARTAN 80 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.84 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.18 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.515 MG, POVIDONA K 30 4 MG, CROSPVIDONA 13.34 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 1.065 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 57.13 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC

Presentación: 14, 28, 56, 100, 500 y 1000 Comprimidos, siendo los tres últimos de uso Hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 14, 28, 56, 100, 500 y 1000 Comprimidos, siendo los tres últimos de uso Hospitalario

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conservar a una temperatura ambiente de 15°C a 25 °C. y protegido de la humedad

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

2597


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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


ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

2 5 9 7


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

2597



9. PROYECTO DE ROTULOS

**SIMULTANEA
AMLODIPINA
VALSARTAN**
Comprimidos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Contenido
14 comprimidos

Fórmula cuali-cuantitativa:
Cada comprimido contiene:

Valsartán	80,000 mg
Amlodipina (como besilato)	5,000 mg
Povidona K30	4,000 mg
Laurilsulfato de sodio	1,065 mg
Crospovidona	13,340 mg
Oxido de hierro amarillo	0,515 mg
Oxido de hierro rojo	0,180 mg
Celulosa microcristalina PH 101	57.13 mg
Estearato de magnesio	0,840 mg

Posología
Ver prospecto a djunto.

Conservación:
Conservar a una temperatura ambiente de 15-25°C y protegido de la humedad.

MANTENGA TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


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

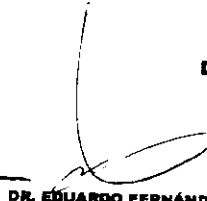
Dr. Lazar y Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.


Lote:..... Vence:.....

Nota: el mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 28 y 56 comprimidos.

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


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIPFER
APODERADA

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

2597



**SIMULTAN A
AMLODIPINA
VALSARTAN**
Comprimidos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Contenido
100 comprimidos

Fórmula cuali-cuantitativa:
Cada comprimido contiene:

Valsartán	80,000 mg
Amlodipina (como besilato)	5,000 mg
Povidona K30	4,000 mg
Laurilsulfato de sodio	1,065 mg
Crospovidona	13,340 mg
Oxido de hierro amarillo	0,515 mg
Oxido de hierro rojo	0,180 mg
Celulosa microcristalina PH 101	57.13 mg
Estearato de magnesio	0,840 mg

Posología
Ver prospectoa djunto.

Conservación:
Conservar a una temperatura ambiente de 15-25°C y protegido de la humedad.

MANTENGA TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Dr. Lazar y Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

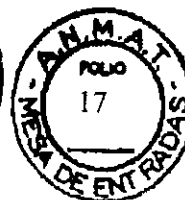
Nota: el mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 500 y 1000 comprimidos.

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

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

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



8. PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO Y/O INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIMULTAN A
AMLODIPINA
VALSARTAN
Comprimidos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

Comprimidos de 80 mg/5 mg:

Valsartán	80,000 mg
Amlodipina (como besilato)	5,000 mg
Povidona K30	4,000 mg
Laurilsulfato de sodio	1,065 mg
Crospovidona	13,340 mg
Oxido de hierro amarillo	0,515 mg
Oxido de hierro rojo	0,180 mg
Celulosa microcristalina PH 101	57,13 mg
Estearato de magnesio	0,840 mg

Acción terapéutica:

Valsartán: Antagonista de los Receptores AT1 de la Angiotensina II.

Amlodipina: Bloqueante de canales de calcio (Derivado dihidropiridínico)

Código ATC: C09DB01

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

SIMULTAN A está indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina o valsartán en monoterapia.

Características farmacológicas / Propiedades:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II, solos (valsartán), combinaciones con derivados de la dihidropiridina (amlodipina), código ATC: C09DB01

SIMULTÁN A combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipina pertenece al grupo de antagonistas del calcio y valsartán al grupo de antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo.

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


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT-ZIFFER
APODERADA



Amlodipina

El componente amlodipina de SIMULTAN A inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de la amlodipina se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que la amlodipina se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, la amlodipina produce vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipina dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria. Al igual que con otros bloqueadores de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipina, ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dp/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, la amlodipina no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos. La amlodipina no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que la amlodipina se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Valsartán

El valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral.

Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de angiotensina II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular al receptor subtipo AT2 libre, lo que parece contrarrestar el efecto del receptor AT1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces) por el receptor AT1 que por el receptor AT2. Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($p < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en aquellos tratados con un inhibidor de la ECA

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


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



(2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial que no recibieron tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de aquellos tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05\%$). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con acontecimientos clínicos adversos.

Propiedades farmacocinéticas:

Linealidad

Amlodipina y valsartán muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipina:

Absorción: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina sola, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipina se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de la amlodipina no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipina han mostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación: Amlodipina se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Excreción: La eliminación de amlodipina del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento de la amlodipina original y el 60% de los metabolitos de amlodipina se excreta en la orina.

Valsartán:

Absorción: Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h).

Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C_{max}) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la

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


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es de aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente la albúmina.

Biotransformación: Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroximetabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Excreción: Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Geriatrica

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipina es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipina tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la vida media de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no modifica de forma significativa 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 distintos grados de insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (Véase POSOLOGIA Y ADMINISTRACION Y PRECAUCIONES)

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática la depuración de amlodipina es menor y ello redundará en un aumento de AUC de aproximadamente el 40 al 60%.

En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada la exposición al valsartán (medida mediante los valores de AUC) es, en promedio, el doble que la hallada en voluntarios sanos (de igual edad, sexo y peso).

Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática (Véase POSOLOGIA Y ADMINISTRACION Y PRECAUCIONES)

Posología y forma de administración:

La dosis recomendada de SIMULTAN A es un comprimido al día.

SIMULTAN A puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina o valsartán solos.

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

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



SIMULTAN A puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar SIMULTAN A con un poco de agua.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipina y valsartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

Por conveniencia, se puede pasar a los pacientes que están recibiendo valsartán y amlodipina en comprimidos/cápsulas separados a SIMULTAN A que contenga la misma dosis de los componentes.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Dado que ambos componentes de la asociación son igualmente bien tolerados cuando se administran en dosis similares a pacientes ancianos o más jóvenes, se recomiendan los regímenes posológicos normales.

Niños y adolescentes

SIMULTAN A no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años debido a la seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal o hepática:

No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, pero se debe tener precaución al administrar SIMULTAN A a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (véase al apartado PRECAUCIONES).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.

Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min./1,73 m²) y pacientes sometidos a diálisis.

Embarazo (ver PRECAUCIONES)

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Hiponatremia o hipovolemia

Se ha observado una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones que habían recibido tratamiento con SIMULTAN A en estudios controlados con placebo. En los pacientes con el sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes hipovolémicos o hipernatrémicos que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina puede sobrevenir hipotensión sintomática. Se recomienda la corrección de dicho trastorno antes de la administración de SIMULTAN A o supervisión médica al inicio del tratamiento.

En caso de hipotensión con SIMULTAN A, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Hiperpotasemia.

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige precaución y control continuo de la cifra de potasio.

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


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIPPER
APODERADA



Retirada de betabloqueantes

La amlodipina no es un betabloqueante y, por consiguiente, no brinda protección contra los peligros de la suspensión brusca de dichos fármacos; cualquier retirada de ese tipo se debe hacer mediante una reducción gradual de la dosis de betabloqueante.

PRECAUCIONES:

Estenosis de la arteria renal:

No se dispone de datos sobre el uso de SIMULTAN A en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis en riñón solitario.

Trasplante renal:

Hasta el día de hoy no se tienen antecedentes del uso inocuo de SIMULTAN A en pacientes con trasplante de riñón 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 sumo cuidado a la hora de administrar valsartán a pacientes con trastornos obstructivos biliares. (ver PRECAUCIONES).

Alteración renal:

No es necesario ajustar la dosis de SIMULTAN A en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No obstante, no se dispone de datos en los casos graves (depuración de creatinina < 10 ml/minuto) y por ello se aconseja precaución.

Estenosis valvular mitral y aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Al igual que con cualquier otro vasodilatador, se indica especial precaución en los pacientes que padecen miocardiopatía hipertrófica obstructiva o estenosis de la válvula aórtica o mitral.

Interacción con otros medicamentos:

Amlodipina:

La amlodipina se ha administrado sin problemas de seguridad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, asociaciones de antiácidos, antiflatulentos como gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán:

Durante la administración de valsartán no se han hallado interacciones farmacológicas de interés clínico con ninguno de estos fármacos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

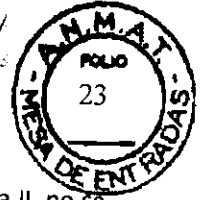
El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) precaución y control continuode la cifra de potasio.


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

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


ELENA RUT ZIPFER
APODERADA



Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Teniendo en cuenta el modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto.

Se ha notificado que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (una clase específica de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, SRAA) a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre produce lesión y muerte del feto en desarrollo. Además, en datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina durante el primer trimestre ha sido asociado con un potencial riesgo de muerte al nacer. Ha habido informes de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido tras la ingestión accidental de valsartán en el embarazo. Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, SIMULTAN A no debe utilizarse durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES) o en mujeres que planean quedar embarazadas. Los profesionales de atención de la salud que prescriben cualquier agente que actúa sobre el SRAA deberían aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el embarazo. En caso de embarazo durante el tratamiento, se debe suspender la administración de SIMULTAN A de inmediato.

Lactancia: No se sabe si el Valsartán o la amlodipina pasan a la leche materna. El valsartán se excreta en la leche de ratas lactantes. Así pues, no se aconseja el uso de SIMULTAN A durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:


No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir vehículos o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

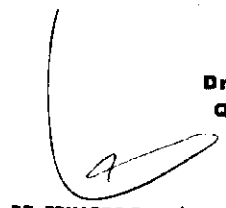
Información adicional sobre la asociación de principios activos:

En los ensayos clínicos concluidos controlados con un placebo o fármaco de referencia en diseño doble ciego, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la asociación (5,8%) que en los que recibieron monoterapia con amlodipina (9%).

Análisis de laboratorio:

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartán y amlodipina presentaban variaciones considerables en los resultados de los análisis de laboratorio con respecto al inicio. La incidencia de elevaciones notorias de nitrógeno ureico en sangre era ligeramente mayor en los grupos de monoterapia con valsartán (5,5%) y de amlodipina-valsartán (5,5%) que en el de placebo (4,5%).


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

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


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Información adicional sobre los principios activos individuales:

La administración de SIMULTAN A puede entorpecer las mismas reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los principios activos por separado, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos con amlodipina/valsartán.

Amlodipina:

Los eventos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con amlodipina, con independencia de su relación causal con el fármaco de estudio, fueron los que se indican a continuación.

Con mayor frecuencia: vómitos.

Con menor frecuencia: alopecia, trastornos del ritmo evacuatorio, dispepsia, disnea, rinitis, gastritis, hiperplasia gingival, ginecomastia, hiperglucemia, impotencia, polaquiuria, leucopenia, malestar general, alteraciones del humor, migraña, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, trombocitopenia, vasculitis, angioedema y eritema multiforme.

En un estudio de larga duración controlada 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 una mayor incidencia de edema pulmonar, pese a que no había ninguna diferencia significativa en la incidencia de agravación de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Valsartán:

Los eventos 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, fueron los siguientes:

Infecciones víricas, infecciones en vías respiratorias superiores, sinusitis, rinitis, neutropenia e insomnio.

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 que habían experimentado un infarto de miocardio se duplicaron las cifras de creatinina sérica en el 4,2% de los pacientes tratados con valsartán y en el 3,4% de los pacientes 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.

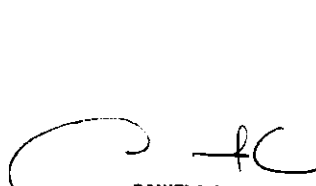
En pacientes con insuficiencia cardíaca se observaron aumentos de nitrógeno ureico en sangre de más del 50% en el 16,6% de los pacientes tratados con valsartán, frente al 6,3% de los pacientes tratados con placebo.


Reacciones adversas:

La seguridad de la combinación de amlodipina y valsartán ha sido evaluada en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, 2.613 de los cuales recibieron valsartán en combinación con amlodipina.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ocasionales ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados.

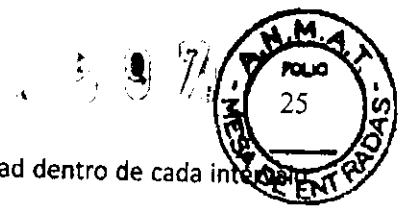
Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFEN
APODERADA

Dr. LAZAR & Cía. S.A.



Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Rinofaringitis, gripe.

Trastornos del sistema inmunológico

Rara: Hipersensibilidad

Trastornos oculares

Rara: Alteraciones visuales

Trastornos psiquiátricos

Rara: Ansiedad o Angustia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea

Poco frecuente: Mareo, somnolencia, mareo postural, parestesias

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: Vértigo

Rara: Acúfenos

Trastornos cardiacos

Poco frecuente: Taquicardia, palpitaciones

Rara: Síncope

Trastornos vasculares

Poco frecuente: Hipotensión ortostática

Rara: Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: Tos, dolor laringofaríngeo.

Trastornos digestivos

Poco frecuente: Diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, boca seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: Erupción, eritema

Rara: Hiperhidrosis, exantema, prurito

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Infrecuentes: Inflamación de las articulaciones, dolor de espalda, artralgia

Rara: Espasmos musculares, sensación de pesadez

Trastornos renales y urinarios

Rara: Polaquiuria, poliuria

Trastornos del aparato reproductor y mamario

Rara: Disfunción eréctil

Trastornos generales

Frecuentes: Edema, edema depresible, edema facial, edema periférico, fatiga, Rubefacción, astenia, sofoco.

Sobredosificación:

Hasta la fecha no se han registrado casos de sobredosis con SIMULTAN A. El principal síntoma de sobredosis con valsartán será posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipina puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente,

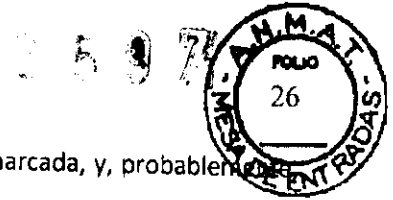
Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Dr. LAZAR & Cía. S.A.



taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica marcada, y, probablemente prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

Tratamiento:

Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipina ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipina. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de SIMULTAN A exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Es poco probable que valsartán y amlodipina se eliminen mediante hemodiálisis.

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

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

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

Presentación:

SIMULTAN A 80/5: Envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos.

Conservación:


Conservar a una temperatura ambiente de 15-25°C y protegido de la humedad.

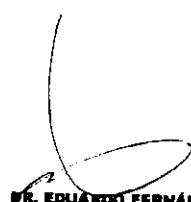
MANTENGA TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


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

Dr. Lazar y Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de aprobación de prospecto:/...../.....


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-014248-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2597 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por DR. LAZAR y CIA. S.A.Q. E I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SIMULTAN A

Nombre/s genérico/s: VALSARTAN +AMLODIPINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.: Velez Sarsfield 5855, Carapachay, -Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: SIMULTAN A.

Clasificación ATC: C09DB01.

Indicación/es autorizada/s : Tratamiento de la hipertensión esencial. Esta indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina o valsartan en monoterapia



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Concentración/es: 5 MG de AMLODIPINA (COMO BESILATO), 80 MG de VALSARTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 MG, VALSARTAN 80 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.84 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.18 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.515 MG, POVIDONA K 30 4 MG, CROSPVIDONA 13.34 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 1.065 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 57.13 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC

Presentación: 14, 28, 56, 100, 500 y 1000 Comprimidos, siendo los tres últimos de uso Hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 14, 28, 56, 100, 500 y 1000 Comprimidos, siendo los tres últimos de uso Hospitalario

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conservar a una temperatura ambiente de 15°C a 25 °C. y protegido de la humedad

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I. el Certificado N° _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **20 MAY 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

25971

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**