

PROYECTO DE PROSPECTO

SIMULTAN® 80 mg, 160 mg y 320 mg

VALSARTÁN 80 mg, 160 mg y 320 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria argentina

FÓRMULA:

SIMULTAN® 80

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán: 80,000 mg; Celulosa microcristalina PH101: 20,750 mg; Kollidon CL: 15,000 mg; Estearato de magnesio: 7,50 mg; Dióxido de silicio coloidal: 1,50 mg; Lactosa CD Supertab: 25,25 mg; HPMC LAY AQ: 11,440 mg; Laca aluminica amarillo ocaso: 0,06 mg.

SIMULTAN® 160

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán: 160,000 mg; Celulosa microcristalina PH10: 41,500 mg; Kollidon CL: 30,000 mg; Estearato de magnesio: 15,00 mg; Dióxido de silicio coloidal: 3,00 mg; Lactosa CD Supertab: 50,50 mg; HPMC LAY AQ: 14,300 mg; Laca aluminica amarillo ocaso: 0,08 mg.

SIMULTAN® 320

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán: 320,000 mg; Celulosa microcristalina PH101: 83,000 mg; Kollidon CL: 60,000 mg; Estearato de magnesio: 30,00 mg; Dióxido de silicio coloidal: 6,00 mg; Lactosa CD Supertab: 101,00 mg; HPMC LAY AQ: 28,60 mg; Laca aluminica amarillo ocaso: 0,16 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo, antagonista específico de receptores de Angiotensina II. Código ATC: C09C A03.

INDICACIONES

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, y en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad.

Insuficiencia Cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (Clase Funcional II-IV) en pacientes adultos tratados habitualmente con diuréticos, digital y también inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o betabloqueantes, pero no ambos; no es obligatoria la utilización de todos los tratamientos convencionales mencionados.

En estos pacientes, Simultan® mejora la morbilidad, principalmente mediante la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Simultan® también disminuye la

Dr. LAZAR y Cía. S.A.

Química e Industria

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS

FARMACÉUTICA

DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER

APODERADA

progresión de la insuficiencia cardíaca, mejora la clase funcional, la fracción de eyección y signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y finalmente mejora la calidad de vida versus placebo.

Post-infarto de miocardio

Simultan® está indicado para mejorar la supervivencia posterior al infarto de miocardio en pacientes adultos clínicamente estables que presenten signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia ventricular izquierda y/o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Pacientes adultos hipertensos con Tolerancia Anormal a la Glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

Simultan® está indicado, como complemento de las modificaciones del estilo de vida, para retrasar la progresión a diabetes de tipo 2 en pacientes adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

La hormona activa del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) es la angiotensina II, que se forma a partir de la angiotensina I por acción de la ECA. La angiotensina II se une a receptores específicos localizados en las membranas celulares de diversos tejidos y posee una amplia variedad de efectos fisiológicos que incluyen, en particular, una participación directa e indirecta en la regulación de la presión arterial. Como vasoconstrictor potente, la angiotensina II ejerce una acción vasopresora directa. Además, promueve la retención de sodio y estimula la secreción de aldosterona.

Valsartán es un antagonista específico y potente del receptor de angiotensina II, activo por vía oral, que actúa selectivamente sobre el receptor (sub-tipo AT₁), responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II como consecuencia del bloqueo del receptor AT₁ con valsartán estimularía al receptor AT₂ no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT₁. Valsartán no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁, por el cual tiene mucha mayor afinidad (aproximadamente 20000 veces mayor) que por el receptor AT₂.

Valsartán no inhibe la ECA, conocida también como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradisinina. Como no tienen efectos sobre la ECA y no potencian la bradisinina ni la sustancia P, es improbable que los antagonistas de la angiotensina se asocien a tos. En los estudios clínicos en los que se ha comparado valsartán con los inhibidores de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($P < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los tratados con inhibidores de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un estudio clínico en el que participaron pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, solo sufrieron tos 19,5% de los individuos tratados con valsartán y 19,0% de los tratados con diuréticos tiazídicos, en comparación con 68,5% de los tratados

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industria!

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA
Página 10 de 33

con inhibidores de la ECA ($P < 0,05$). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores de hormonas ni canales iónicos de importancia reconocida en la regulación cardiovascular.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración de valsartán solo por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta media de valsartán es del 23%. Cuando valsartán se administra con alimentos, el Área Bajo la Curva (ABC) de concentraciones plasmáticas en función del tiempo se reduce un 48%, aunque transcurridas unas 8 horas desde la última dosis, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares entre el grupo que lo toma con alimentos y el que lo toma en ayunas. Sin embargo, este descenso del ABC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que valsartán puede administrarse con alimentos o sin ellos.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de valsartán en el estado de equilibrio es de aproximadamente 17 litros, lo cual indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en gran medida (94 a 97%) a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina sérica.

Biotransformación

Valsartán no es sometido a un grado importante de biotransformación ya que sólo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilo en el plasma, aunque en bajas concentraciones (menos del 10% del ABC de valsartán) y sin actividad farmacológica.

Eliminación

Valsartán presenta una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2} \alpha < 1$ hora y $t_{1/2} \beta$ de aproximadamente 9 horas). Valsartán se elimina principalmente por vía fecal (83% de la dosis) y urinaria (alrededor del 13% de la dosis), sobre todo en forma de fármaco inalterado. Tras la administración intravenosa, la depuración plasmática de valsartán es de aproximadamente 2 L/h y la depuración renal de 0,62 L/h (aproximadamente 30% de la depuración total). La vida media de valsartán es de 6 horas.

La farmacocinética de valsartán es lineal en el intervalo de dosis probadas, no sufre cambios con la administración repetida y la acumulación es escasa con 1 toma diaria. Las concentraciones plasmáticas son similares en ambos sexos.

El tiempo promedio para alcanzar la concentración pico y la vida media plasmática de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca, son similares a las observadas en voluntarios sanos. Los valores de área bajo la curva y el $C_{máx}$ de valsartán aumentan en forma lineal y son casi proporcionales al incremento de las dosis en los rangos de dosis estudiados (40 a 320 mg en el día). El factor de acumulación promedio es de 1,7. El clearance aparente de valsartán luego de su administración oral es de aproximadamente 4,5 L/hora. La edad no altera el clearance aparente en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industria!

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o más)

En algunos pacientes de edad avanzada, la exposición sistémica de valsartán ha sido un poco más elevada que en sujetos jóvenes, pero esto no ha revestido importancia clínica.

Disfunción renal

Como cabe esperar en el caso de un fármaco cuya depuración renal representa sólo el 30% de la depuración plasmática total, no se ha observado una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de valsartán. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis. Sin embargo, valsartán se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas, por lo que es poco probable que se elimine por diálisis.

Disfunción hepática

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se excreta por la bilis, fundamentalmente como fármaco inalterado. Valsartán no sufre una biotransformación importante y, como es de prever, la exposición sistémica de valsartán no se correlaciona con el grado de disfunción hepática. Por consiguiente, no se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de origen biliar y que no se acompañe de colestasis. Se ha observado que el ABC de valsartán es aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes con cirrosis biliar o colestasis.

Población pediátrica

En un estudio de 26 pacientes pediátricos hipertensos de 1 a 16 años que recibieron 1 sola dosis de una suspensión de valsartán (media: 0,9 a 2 mg/Kg, con una dosis máxima de 80 mg), la depuración de valsartán (L/h/Kg) fue comparable en todo el intervalo de edades de 1 a 16 años y similar a la de adultos que tomaron la misma formulación.

No se ha investigado la farmacocinética de valsartán en pacientes pediátricos menores de 1 año.

Datos de toxicidad preclínica

Datos preclínicos revelaron que no hay riesgo especial para los humanos basado en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y efectos en la fertilidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo

En una serie de estudios de seguridad preclínica que se efectuaron en varias especies animales, no se encontraron resultados que prohíban el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el ser humano.

En los estudios de seguridad preclínica, la administración de dosis elevadas de valsartán a ratas (de 200 a 600 mg/Kg/día de peso corporal) redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteró la hemodinamia renal (leves aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo, así como hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos).

Estas dosis administradas a ratas (de 200 y 600 mg/Kg/día) son, en mg/m²,

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT

aproximadamente 6 y 18 veces mayores que la máxima dosis recomendada para el ser humano (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día en un paciente de 60 Kg). En monos titíes que recibieron dosis comparables, las alteraciones fueron similares aunque más pronunciadas, sobre todo las renales que evolucionaron a nefropatía acompañada de elevaciones del nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina. Ambas especies presentaron asimismo hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todas las alteraciones se deben al efecto farmacológico de valsartán, que da lugar a hipotensión prolongada, sobre todo en los monos titíes. La hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece revestir importancia para el ser humano al usar las dosis terapéuticas recomendadas.

Toxicidad reproductiva

Valsartán no produjo efectos adversos sobre el rendimiento de la reproducción en machos y hembras a dosis orales de 200 mg/Kg/día, aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Mutagenicidad

Valsartán no tiene potencial mutagénico a nivel genético o cromosomal, investigado en varios estudios de genotoxicidad estándares "In vitro" e "In vivo".

Carcinogenicidad

No hubo evidencia de carcinogenicidad cuando valsartán fue administrado en la dieta de ratones y ratas por 2 años a dosis de 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente.

Población pediátrica

La dosificación diaria por vía oral en ratas neonatas/jóvenes (del día post-natal 7 al día post-natal 70) con valsartán a dosis bajas de 1 mg/Kg/día (alrededor del 10-35% de la dosis máxima recomendada en pediatría de aproximadamente 4 mg/Kg/día sobre la base de la exposición sistémica) produjo daño renal irreversible.

Estos efectos antes mencionados representan un efecto farmacológico exagerado y esperado de los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor AT₁ de la angiotensina II, dichos efectos se observaron si las ratas eran tratadas durante los primeros 13 días de vida. Este período coincide con las 36 semanas de la gestación en humanos, que ocasionalmente podrían extenderse hasta las 44 semanas tras la concepción en humanos. Las ratas del estudio de valsartán en animales jóvenes se dosificaron hasta el día 70, y no pueden excluirse efectos en la maduración renal (4-6 semana post-natal). La maduración de la función renal en humanos es un proceso que tiene lugar durante el primer año de vida. Por consiguiente, no puede excluirse la relevancia clínica en niños menores de 1 año de edad, aunque los datos preclínicos no indican un problema de seguridad en niños mayores de 1 año.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria!

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS **ELENA RUT ZIFFER**
FARMACÉUTICA **APODERADA**
DIRECTORA TÉCNICA
Página 13 de 33

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Población adulta

Hipertensión Arterial

La dosis recomendada de Simultan® es de 80 mg ó 160 mg una vez por día, independientemente de la raza, la edad o el sexo. El efecto antihipertensivo se presenta dentro de las 2 semanas, y los efectos máximos se observan después de 4 semanas. En los pacientes cuya presión arterial no es adecuadamente controlada, la dosis diaria puede ser aumentada a un máximo de 320 mg o puede agregarse un diurético.

Simultan® puede administrarse asimismo con otros agentes antihipertensivos.

Insuficiencia Cardíaca

Después de administrar una dosis inicial de 40 mg dos veces en el día la dosis debe titularse la dosis a 80 y 160 mg dos veces por día, elevando la misma hasta la dosis máxima tolerada por el paciente. Esto puede ser realizado disminuyendo concomitantemente la dosis de diuréticos.

La dosis diaria máxima administrada en los estudios clínicos es de 320 mg de valsartán por día, en dosis divididas.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe siempre incluir evaluación de la función renal.

Post-infarto de miocardio

El tratamiento puede iniciarse tempranamente, 12 horas después del infarto de miocardio. Después de administrar una dosis inicial de 20 mg dos veces en el día, la dosis de valsartán debe aumentarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces en el día, en el transcurso de las semanas siguientes. La dosis inicial puede alcanzarse con los comprimidos de 40 mg.

La dosis máxima ideal es de 160 mg 2 veces al día. En general, se recomienda que a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, el paciente haya llegado a la dosis de 80 mg dos veces al día y que a los 3 meses esté recibiendo la dosis máxima ideal, en función de la tolerabilidad observada durante el ajuste posológico.

En el caso de producirse hipotensión sintomática o disfunción renal, deberá considerarse una reducción de la dosis.

Valsartán puede usarse en pacientes que reciben otros tratamientos habituales después del infarto de miocardio, por ejemplo, fármacos trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes y estatinas.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio debe siempre incluir un estudio de la función renal.

Pacientes adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

La dosis inicial recomendada de Simultan® es de 80 mg ó 160 mg una vez al día. En los pacientes que comienzan el tratamiento con 80 mg, la dosis debe aumentarse progresivamente en función de la tolerabilidad hasta 160 mg una vez al día. Si no se logra

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

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

controlar la hipertensión, ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION"
- "Hipertensión".

Nota para todas las indicaciones

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con alteración renal o en pacientes con alteración hepática de origen no biliar y sin colestasis.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (Hipertensión pediátrica)

Niños y adolescentes de 6 a 18 años

La dosis inicial es de 40 mg una vez al día para los niños que pesan menos de 35 Kg, y de 80 mg una vez al día para los que pesan 35 Kg o más. La dosis se ajustará en función de la presión arterial alcanzada.

La tabla a continuación presenta las dosis máximas estudiadas durante los estudios clínicos.

No se recomienda la administración de dosis superiores a las citadas debajo, ya que no han sido estudiadas.

Peso	Dosis máxima estudiada en los estudios clínicos
>18 Kg y <35 Kg	80 mg
>35 Kg y <80 Kg	160 mg
>80 Kg y ≤160 Kg	320 mg

Niños menores de 1 año de edad

La seguridad y eficacia de Simultan® en niños menores de 1 año no ha sido establecida. Los niños menores de 1 año no deben recibir Simultan®.

Insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio reciente en la población pediátrica

Simultan® no se recomienda para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio reciente en niños y adolescentes menores de 18 años dado que son escasos los datos sobre su seguridad y eficacia en esta población.

Forma de administración

Simultan® puede administrarse independientemente de las comidas, con un poco de agua.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a valsartán o a cualquiera de los excipientes de Simultan®.
- Embarazo
- Uso concomitante de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II), incluyendo Simultan®, o de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

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

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

(IECA) con aliskiren en pacientes con diabetes tipo 2 (ver "Interacciones" - "Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskiren").

ADVERTENCIAS

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®. La depleción de sodio y/o de volumen debe ser corregida antes de dar comienzo al tratamiento con Simultan® por ejemplo, reduciendo la dosis del diurético.

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

Pacientes con estenosis de la arteria renal

La administración de valsartán por corto plazo a 12 pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo ningún cambio significativo en la hemodinamia renal, la creatinina sérica o en la urea sanguínea (BUN). Sin embargo, puesto que otras drogas que afectan el SRAA pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, se recomienda realizar controles sobre ambos parámetros como medida de seguridad.

PRECAUCIONES

Pacientes con deterioro de la función 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 <10 mL/min), por lo que se aconseja precaución.

El uso de los ARA - incluyendo valsartán - o de IECA con aliskiren debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) (ver "Interacciones" - "Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskiren").

Pacientes con deterioro de la función hepática

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con alteración hepática. Valsartán se elimina mayormente en forma inalterada por vía biliar. Los pacientes con trastornos obstructivos biliares mostraron un menor clearance de valsartán, por lo que se tendrá especial cuidado cuando se administre valsartán a estos pacientes.

Pacientes con Insuficiencia Cardíaca/ Post-infarto de miocardio

El uso de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio generalmente se acompaña de una reducción de la presión arterial, a pesar ello, en general no será necesaria la discontinuación del valsartán debido a hipotensión sintomática sostenida si se siguen las indicaciones provistas para la dosificación.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio el tratamiento debe iniciarse con precaución.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria!

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Como consecuencia de la inhibición del SRAA, se pueden anticipar cambios en la función renal en pacientes susceptibles.

En los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca severa cuya función renal dependa de la actividad del SRAA, el tratamiento con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina, ha sido asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio debe siempre incluir un estudio de la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca no se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y el antagonista de la angiotensina II, valsartán.

Angioedema

Angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o de lengua, han sido reportados en pacientes tratados con valsartán, 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 Simultan® inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema, y no se debe volver a administrar Simultan®.

Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina (SRA)

Se debe tener precaución mientras se co-administren los ARA, como Simultan®, con otros agentes bloqueantes del SRA, como los IECA o aliskiren (ver "Interacciones"- "Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskiren").

Población pediátrica

Pacientes con disfunción renal

No se ha estudiado el uso del valsartán en pacientes pediátricos cuya tasa de filtrado glomerular es $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ni en pacientes pediátricos dializados, por lo que no se recomienda en estas poblaciones. No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos cuya tasa de filtrado glomerular es $>30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Es preciso vigilar estrechamente la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con valsartán, sobre todo en presencia de otras afecciones (por ejemplo, fiebre, deshidratación) que podrían alterar la función renal.

Pacientes con disfunción hepática

Como en los adultos, se requiere un cuidado particular al administrar valsartán a pacientes pediátricos con trastornos obstructivos biliares. Es escasa la experiencia clínica con valsartán en pacientes pediátricos con disfunción hepática leve a moderada.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo

Embarazo

Resumen de Riesgos

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Simultan® no debe utilizarse durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"). Debido al mecanismo

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria!

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

de acción de los antagonistas de la angiotensina II, un riesgo para el feto no puede ser excluido. Se ha informado que la exposición in útero a inhibidores de la ECA (una clase específica de medicamentos que actúan en el SRAA) administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre causa daño y muerte del feto en desarrollo. Además, según datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre se ha asociado con un posible riesgo de defectos congénitos. Hubo informes de abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando una mujer embarazada tomó valsartán en forma inadvertida. Si durante el tratamiento se detecta un embarazo, Simultan® debe ser suspendido tan pronto como sea posible (ver "Datos en animales").

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y / o embrionario / fetal asociado a la enfermedad

La hipertensión en el embarazo incrementa el riesgo materno de pre-eclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el mismo (por ejemplo, necesidad de realizar una cesárea, y hemorragia postparto). La hipertensión incrementa el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina.

Riesgo fetal/neonatal

El oligohidramnios en mujeres embarazadas que usan drogas que actúan en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede resultar en lo siguiente: disminución de la función renal fetal dando lugar a anuria y falla renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones esqueléticas incluyendo hipoplasia craneal, hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a una terapia con antagonistas del receptor angiotensina II (ARA II), debe considerarse un monitoreo fetal apropiado.

Los infantes cuyas madres hayan sido tratadas ARA II, deben ser observados de cerca por hipotensión.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal realizado en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad en asociación con toxicidad materna en ratas a dosis de valsartán de 600 mg/kg/día, aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/kg y un paciente de 60 kg) y en conejos a dosis de 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente en 60 kg).

No hubo evidencia de toxicidad materna o fetotoxicidad en ratones con dosis de hasta 600 mg/kg/día, aproximadamente 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Lactancia

Resumen de riesgos

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria!

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA
Página 18 de 33

Se desconoce si valsartán es transferido en la leche humana. No obstante, valsartán fue transferido en la leche de ratas en período de lactancia, por lo que no es aconsejable emplear Simultan® en madres que en período de lactancia.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Como cualquier otro fármaco que actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Simultan® no debe usarse en mujeres que planean quedarse embarazadas. no debe ser utilizado en mujeres que planean quedar embarazadas. El médico prescriptor debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas sobre el potencial riesgo de estos agentes durante el embarazo.

Infertilidad

No hay información disponible de los efectos de valsartán sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no han mostrado efectos de valsartán en la fertilidad (ver "Datos de toxicidad preclínica").

Interacciones

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskiren: el uso concomitante de los ARA, incluyendo Simultan®, con otros agentes que actúan sobre el SRA 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 Simultan® y otros agentes que afectan al SRA (ver "PRECAUCIONES").

El uso concomitante de los ARA, incluyendo Simultan®, o de IECA con aliskiren, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) (ver "PRECAUCIONES").

El uso concomitante de los ARA, incluyendo Simultan®, o IECA con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2 (ver "CONTRAINDICACIONES").

Potasio: el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej.: espironolactona, amilorida, triamtereno), suplementos de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio (heparina, etc), puede conducir a incrementos en el potasio sérico y en pacientes con insuficiencia cardíaca, de la creatinina en sangre. Si esta medicación concomitante es considerada necesaria, se aconseja monitorear el potasio sérico.

Antinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Inhibidores COX-2): cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs puede observarse una disminución de su efecto antihipertensor. Además, en los pacientes ancianos, hipovolémicos (incluidos aquellos que reciben diuréticos) o con una función renal alterada, el uso simultáneo de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede llevar a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la supervisión de la función renal cada vez que se inicie o se modifique el tratamiento en pacientes tratados con valsartán o que reciben AINEs simultáneamente.

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

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Litio: se reportaron aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II, como Simultan®. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante. Si también se utiliza un diurético, el riesgo de toxicidad por litio presumiblemente puede aumentar aún más con Simultan®.

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

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica. Los fármacos que se han estudiado en las experiencias clínicas comprenden cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

Puesto que valsartán no es metabolizado en grado significativo, no son esperables interacciones clínicamente relevantes con otras drogas, en forma de inducción o de inhibición metabólica del sistema del citocromo P450. Si bien valsartán presenta una alta ligadura a proteínas plasmáticas, los estudios in vitro no han demostrado ninguna interacción a este nivel con un rango de moléculas que comparten una alta ligadura proteica, tales como diclofenaco, furosemida o warfarina.

Población pediátrica

En niños y adolescentes hipertensos, en quienes son frecuentes las anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución al co-administrar valsartán con otras sustancias que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona ya que pueden ocurrir elevaciones del potasio sérico. En estos pacientes debe vigilarse estrictamente la función renal y el potasio sérico. No se ha investigado la farmacocinética de valsartán en pacientes pediátricos menores de 1 año.

REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos controlados realizados en pacientes adultos con hipertensión arterial, la incidencia de reacciones adversas promedio fue comparable a la incidencia con placebo y es consistente con la información farmacológica de valsartán. La incidencia de reacciones adversas no pareció estar relacionada con la dosis o con la duración del tratamiento, y además no mostró estar asociada con el género, la edad o la raza.

Las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, en la experiencia de post-marketing y en los hallazgos de laboratorio están listadas en el siguiente cuadro de acuerdo a los distintos sistemas y órganos.

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

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, primero las más frecuentes, utilizando la siguiente escala: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros: ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10000$), incluyendo reportes aislados.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas están ordenadas en forma decreciente en cuanto a su seriedad.

Para todas las reacciones adversas reportadas en estudios de post-marketing y hallazgos de laboratorio, no es posible aplicar el orden de reacciones adversas descriptas y por lo tanto son agrupadas bajo el nombre de "no conocidos".

Reacciones Adversas en Hipertensión Arterial

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocido	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia y trombocitopenia.
-------------	--

Trastornos del sistema inmunológico

No conocido	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.
-------------	--

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Poco frecuente	Hiperpotasemia.
----------------	-----------------

Trastornos del oído y laberínticos

Poco frecuente	Vértigo.
----------------	----------

Trastornos vasculares

No conocido	Vasculitis.
-------------	-------------

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco frecuente	Tos.
----------------	------

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente	Dolor abdominal.
----------------	------------------

Trastornos hepatobiliares

No conocido	Análisis de la función hepática anormal. Incluyendo incremento de la bilirrubina plasmática.
-------------	---

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No conocido	Angioedema, Dermatitis Bullosa, Rash, prurito.
-------------	--

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo

No conocido	Mialgia
-------------	---------

Trastornos renales y urinarios

No conocido	Falla e insuficiencia renal. Incremento de la creatinina plasmática.
-------------	--

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Poco frecuente	Fatiga.
----------------	---------

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria!

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA
Página 21 de 33

Los siguientes eventos han sido observados en los estudios clínicos de pacientes con hipertensión arterial, independientemente de su asociación causal con la droga en estudio: artralgia, astenia, dolor en espalda, diarrea, mareos, dolor de cabeza, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones virales.

Población pediátrica (hipertensión)

El efecto antihipertensivo de valsartán se evaluó en 2 estudios clínicos randomizados, doble ciego en los que participaron 561 pacientes pediátricos de 6 a menores de 18 años. No se identificaron diferencias importantes en cuanto a tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre los pacientes pediátricos de 6 a menores de 18 años y los pacientes adultos estudiados anteriormente.

La evaluación neurológica, cognitiva y del desarrollo de pacientes pediátricos de 6 a menores de 16 años no reveló efectos adversos de importancia clínica después de un período de tratamiento con valsartán de hasta 1 año.

En un estudio randomizado doble ciego en el que participaron 90 niños de 1 a menores de 6 años, que fue seguido de una extensión abierta de 1 año, se reportaron 2 muertes y casos aislados de elevaciones pronunciadas de las transaminasas hepáticas. En un segundo estudio randomizado en 75 niños de 1 a menores de 6 años, no ocurrieron muertes y se observó un caso de elevación pronunciada de las transaminasas hepáticas durante la extensión abierta de 1 año. Estos casos se registraron en una población con una comorbilidad importante. No se ha establecido una relación causal con valsartán.

Se ha observado hiperpotasemia en niños y adolescentes de 6 a menores de 18 años con nefropatía crónica subyacente.

Post-infarto de miocardio/Insuficiencia cardíaca

El perfil de seguridad visto en los estudios clínicos controlados de pacientes con post-infarto de miocardio y/o falla cardíaca varía del perfil de seguridad general visto en pacientes con hipertensión arterial. Esto quizás se deba a la enfermedad de base. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con post-infarto de miocardio y/o falla cardíaca están descritas en la siguiente lista:

Reacciones Adversas en Post-infarto de miocardio/Insuficiencia cardíaca

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

No conocido Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

No conocido Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Poco frecuente Hiperpotasemia*

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente Mareos, mareo postural.

Poco frecuente Síncope, dolor de cabeza.

Trastornos del oído y laberínticos

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria!

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA
Página 22 de 33

Poco frecuente

Vértigo.

Trastornos cardíacos

Poco frecuente

Falla cardíaca.

Trastornos vasculares

Frecuente

Hipotensión, hipotensión ortostática.

No conocido

Vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco frecuente

Tos.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente

Nauseas, diarrea.

Trastornos hepatobiliares

No conocido

Análisis de la función hepática anormal.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuente

Angioedema.

No conocido

Dermatitis Bullosa, Rash, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

No conocido

Mialgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuente

Falla e insuficiencia renal.

Poco frecuente

Falla renal aguda, elevación de la creatinina en sangre.

No conocido

Incremento de la urea en sangre.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Poco frecuente

Astenia, fatiga.

* Incremento de potasio en sangre (frecuencia desconocida)

Los siguientes eventos han sido observados en los estudios clínicos de pacientes con post-infarto agudo de miocardio y/o falla cardíaca, independientemente de su asociación causal con la droga en estudio: artralgia, dolor abdominal, dolor de espalda, insomnio, disminución de la libido, neutropenia, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones virales.

Pacientes adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y un elevado riesgo cardiovascular

SOBREDOSIFICACION

Una sobredosificación de Simultan® puede ocasionar hipotensión acentuada que podría conducir a un descenso del nivel de conciencia y a un colapso circulatorio o shock. Si la ingestión es reciente debe inducirse el vómito. En caso contrario, el tratamiento habitual es una infusión I.V. de solución salina isotónica.

Es improbable que valsartán sea removido por hemodiálisis.

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria!

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Conservación

Conservar en lugar seco, entre 15 y 30°C.
No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Laboratorio Dr. Lazar
011-5550-2900
www.lazar.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento es libre de Gluten

Presentaciones:

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas de uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 49.868

Dr. LAZAR & Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855
B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de última revisión de prospecto:

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria!

IF-2026-03004399-APN-DGA#ANMAT
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA
Página 24 de 33



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2026-02695590 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.