

## SIMULTAN D® 80 / SIMULTAN D® 160

### VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta  
Industria Argentina

#### Fórmula cuali-cuantitativa:

##### SIMULTAN D® 80

Cada comprimido recubierto de SIMULTAN D 80/12,5 contiene:  
Valsartán: 80,00 mg; Hidroclorotiazida: 12,50 mg; Dióxido de silicio coloidal; Kollidon CL; Lactosa CD; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Opadry YS 7003; Óxido de hierro amarillo; Óxido de Hierro rojo.

##### SIMULTAN D® 160/12,5 mg

Cada comprimido recubierto de SIMULTAN D 160/12,5 contiene:  
Valsartán: 160,00 mg; Hidroclorotiazida: 12,50 mg; Dióxido de silicio coloidal; Kollidon CL; Lactosa CD; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Opadry YS 7003; Óxido de hierro amarillo; Óxido de Hierro rojo.

##### SIMULTAN D® 160/25 mg

Cada comprimido recubierto de SIMULTAN D 160/25 contiene:  
Valsartán: 160,00 mg; Hidroclorotiazida: 25,0 mg; Dióxido de silicio coloidal; Crospovidona; Lactosa CD; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; HPMC LAY AQ H05001P4; Óxido de hierro amarillo; Óxido de Hierro rojo.

#### 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, el compromiso tanto directo como indirecto en 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 en el subtipo 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 quinasa II, la cual convierte a la Angiotensina I en Angiotensina II y degrada la bradiquina. No debe esperarse potenciación de los efectos colaterales relacionados con la bradiquina. 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 cortezal 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<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> en el túbulo cortezal distal.

El mecanismo de acción de las tiazidas es a través de la inhibición del transporte symporter Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> (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 cumpliendo por el sitio de Cl<sup>-</sup> que afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos.

•Directamente: aumentando la excreción de sodio y doruro 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 23%. El Valsartán muestra una cinética de declinación multiexponencial (vida media α < 1 hora y vida media β 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 constante 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 70% se excreta en heces y el 30% en orina, principalmente como compuesto sin modificación. Cuando 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 (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-doro-n-bencenoisulfonamida. 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 es un comprimido recubierto por día de SIMULTAN D® 80 o SIMULTAN D® 160 (80 mg de Valsartán y 12,5 mg de Hidroclorotiazida; y 160 mg de Valsartán y 12,5 mg de Hidroclorotiazida, respectivamente). El efecto antihipertensivo máximo se observa dentro de las 2-4 semanas. No se requiere ajuste posológico para pacientes con deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina > 30 ml/min). En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de Valsartán no debe superar los 80 mg.

#### Población pediátrica

No se recomienda la administración de valsartán/hidroclorotiazida a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes y/o a otros medicamentos derivados de la sulfonamida.

Embarazo. Deterioro hepático severo, cirrosis biliar y colestasis. Anuria, deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 ml/min). Hipokalemia refractoria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática. El uso con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73m2) (ver Interacciones y Advertencias y Precauciones de uso).

#### Advertencias y Precauciones de uso:

##### *Cáncer de piel no-melanoma:*

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. 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 HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

##### *Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos:*

Valsartán

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de sodio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los

niveles de potasio.

##### *Hidroclorotiazida*

Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia.

Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.

##### *Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:*

En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos. Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con Simultán D. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Simultán D.

##### *Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otras situaciones clínicas con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:*

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal. No se ha establecido el uso de Simultán D en pacientes con insuficiencia cardíaca grave crónica. Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de Simultán D también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. Simultán D no debe utilizarse en estos pacientes.

##### *Estenosis de la arteria renal:*

Simultán D no debe utilizarse para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en pacientes con un único riñón puesto que en estos pacientes pueden aumentar los niveles de urea en sangre y creatinina en suero.

##### *Hiperaldosteronismo primario:*

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con Simultán D ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

##### *Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:*

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

##### *Insuficiencia renal:*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min. Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico, creatinina y ácido úrico cuando Simultán D se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.

##### *Transplante renal:*

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de Simultán D en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.

##### *Insuficiencia hepática:*

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, Simultán D debe utilizarse con precaución. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con la función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los fluidos y del balance electrolítico podrían precipitar un coma hepático.

##### *Antecedentes de angioedema:*

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Simultán D debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y Simultán D no debe volver a administrarse en estos pacientes.

##### *Lupus eritematoso sistémico:*

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

##### *Otras alteraciones metabólicas:*

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.

Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en orina y causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

##### *Fotosensibilidad:*

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

##### *Embarazo:*

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

##### *General:*

Deberá tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

##### *Glaucoma de ángulo cerrado agudo:*

La hidroclorotiazida es una sulfonamida que se ha asociado con una reacción idiosincrásica que resulta en una miopía aguda transitoria y un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o un dolor ocular y, de forma característica, sucede durante un período de tiempo que oscila entre varias horas y una semana tras el inicio de la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento principal consiste en la interrupción inmediata de la hidroclorotiazida. Si no se logra controlar la presión intraocular podría ser necesario considerar sin demora un tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma de ángulo cerrado agudo se pueden incluir los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

##### *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):*

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

##### *Población pediátrica:*

No está indicado en población pediátrica.

##### *Toxicidad respiratoria aguda*

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Valsartán/Hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

##### **Interacciones:**

##### ***Interacciones relacionadas con ambos principios activos***

##### *Uso concomitante no recomendado*

##### *Litio*

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II o tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con valsartán/hidroclorotiazida. Si la combinación resulta necesariamente, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

#### Uso concomitante que requiere precaución

##### Otros agentes antihipertensivos

Valsartán/hidroclorotiazida puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. guanetadina, metildopa, vasodilatadores, inhibidor de la ECA, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la recaptación de dopamina).

##### Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras. La relevancia clínica de este efecto es incierta y no es suficiente para descartar su uso.

##### Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) e AINEs no selectivos

Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de Co-Diován y AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

#### Interacciones relacionadas con valsartán

##### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARaII, inhibidores de la ECA o aliskirén

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

##### Uso concomitante no recomendado

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio. Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

##### Transportadores

Datos de estudios in vitro indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (p. ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (p. ej. ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán. Proceder con el debido cuidado al iniciar o finalizar un tratamiento concomitante con estos fármacos.

#### Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida

##### Uso concomitante que requiere precaución

##### Medicamentos a los niveles séricos de potasio

El efecto hipotasémico de la hidroclorotiazida puede verse aumentado con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido acetilsalicílico y sus derivados. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de hidroclorotiazida-valsartán.

##### Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes

Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes, en particular con antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y con algunos antipsicóticos.

##### Medicamentos que afectan los niveles séricos de sodio

El efecto hiponatémico de los diuréticos podría verse intensificado con la administración concomitante de medicamentos como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración prolongada de estos medicamentos.

##### Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como reacciones adversas, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

##### Sales de calcio y vitamina D

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de diuréticos del tipo de las tiazidas con sales de calcio puede causar hipercalcemia en pacientes predispuestos a sufrir hipercalcemias (p. ej. hiperparatiroidismo, tumores o procesos mediados por la vitamina D) incrementando la reabsorción tubular de calcio.

##### Agentes anti diabéticos (agentes orales e insulina)

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento anti diabético.

Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por

una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

##### Betabloqueantes y diazóxido

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

##### Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

##### Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que pueden alterar la motilidad gástrica

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se prevé que medicamentos procinéticos como la cisaprida puedan disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo tiazidas.

##### Amantadina

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

##### Resinas de intercambio iónico

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuye con colestiramina y colestipol. Esto podría llevar a un efecto subterapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, espaciando las dosis de hidroclorotiazida y resinas administrando la hidroclorotiazida como mínimo 4 horas antes o entre 4 y 6 horas después de la administración de resinas, potencialmente se podría minimizar esta interacción.

##### Agentes citotóxicos

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

##### Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocurarina)

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes musculares tales como los derivados del curare.

##### Ciclosporina

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

##### Alcohol, barbitúricos o narcóticos

La administración concomitante de los diuréticos tiazídicos con sustancias que disminuyen también la presión arterial (p. ej. reduciendo la actividad del sistema nervioso simpático o con una actividad de vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión postural.

##### Metildopa

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con metildopa e hidroclorotiazida.

##### Contrastes yodados

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas del producto yodado. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

##### **Embarazo y lactancia:**

##### **Embarazo**

##### **Valsartán**

No se recomienda el uso de los ARaII durante el primer trimestre del embarazo.

Está contraindicado el uso de ARaII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de ARaII durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARaII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARaII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARaII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARaII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de Ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARaII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

##### Hidroclorotiazida

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

##### **Lactancia**

No existe información relativa a la utilización de valsartán durante la lactancia. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se recomienda no administrar valsartán/hidroclorotiazida durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

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

No se han realizado estudios de los efectos de valsartán/hidroclorotiazida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

##### **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 cefáleas, 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, relacionada 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%).

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.

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

Cardiovasculares: Palpitaciones, síncope y taquicardia.

Trastornos vasculares: poco frecuentes: hipotensión.

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.

Musculo 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: Tinitus, vértigo y anomalías 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® 80:

Envases conteniendo 14, 28, 30 y 42 comprimidos recubiertos.

SIMULTAN D® 160/12,5 mg:

Envases conteniendo 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

SIMULTAN D® 160/25 mg:

Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



E.M.A.M.S. Certificado N° 50.404.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.**

Av. Vélez Sársfield 5853/5855

B1605EPI Munro, Pcia. De Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.