



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6721-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000055-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000055-17-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y susnormas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N°150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SIMULSAC y nombre/s genérico/s VALSARTAN - SACUBITRIL, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 11/10/2017 13:05:05, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 11/10/2017 13:05:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 17/02/2017 14:37:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 17/02/2017 14:37:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 17/02/2017 14:37:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 17/02/2017 14:37:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 17/02/2017 14:37:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 17/02/2017 14:37:54 .

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 04/05/2018 14:42:34 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de

confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000055-17-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.07.02 10:51:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

SIMULSAC®
SACUBITRIL VALSARTAN
50 mg, 100 mg y 200 mg
Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta

PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **SIMULSAC®50 mg** contiene:

Sacubitril	24,000 mg
Valsartán	26,000 mg
Excipientes	c.s

Cada comprimido recubierto de **SIMULSAC®100 mg** contiene:

Sacubitril	49,00 mg
Valsartán	51,00 mg
Excipientes	c.s

Cada comprimido recubierto de **SIMULSAC®200 mg** contiene:

Sacubitril	97,00 mg
Valsartán	103,00 mg
Excipientes	c.s

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudieran aparecer. La parte final de este prospecto incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es **SIMULSAC®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **SIMULSAC®**
3. Cómo tomar **SIMULSAC®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **SIMULSAC®**

6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es SIMULSAC® y para qué se utiliza

SIMULSAC® es un medicamento conocido como inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina. Contiene dos principios activos, sacubitrilo y valsartán.

SIMULSAC® se utiliza para el tratamiento de un tipo de insuficiencia cardíaca en adultos.

Este tipo de insuficiencia cardíaca ocurre cuando el corazón es débil y no puede bombear suficiente sangre a los pulmones y al resto del cuerpo. Los síntomas más comunes de la insuficiencia cardíaca son dificultad para respirar, fatiga, cansancio e hinchazón de tobillos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIMULSAC®

No tome SIMULSAC®:

- si es alérgico a sacubitrilo, valsartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Si cree que puede ser alérgico a alguno de los componentes de este medicamento, hable con su médico antes de tomar SIMULSAC®.
- si está tomando otro tipo de medicamento llamado inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril o ramipril). Los inhibidores de la ECA se utilizan para tratar la presión arterial alta o la insuficiencia cardíaca. Si ha estado tomando inhibidores de la ECA, espere 36 horas después de haber tomado la última dosis antes de empezar a tomar SIMULSAC® (ver “Otros medicamentos y SIMULSAC®”).
- si alguna vez usted o algún miembro de su familia ha tenido una reacción llamada angioedema (hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, dificultades para respirar) cuando ha tomado un inhibidor de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) (como valsartán, telmisartán o irbesartán).
- si tiene diabetes o daño en la función renal y está siendo tratado con un medicamento para bajar la presión sanguínea que contiene aliskireno (ver “Otros medicamentos y SIMULSAC®”).
- si tiene enfermedad hepática grave, cirrosis biliar y colestasis
- si está embarazada evitar este medicamento en el segundo y tercer trimestre (es mejor evitar en el embarazo temprano, ver “Embarazo y lactancia”).

Si está en una de estas situaciones, no tome SIMULSAC® y hable con su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SIMULSAC®.

- si está siendo tratado con un antagonista del receptor de angiotensina (ARA) o aliskireno (ver “No tome SIMULSAC®”).
- si alguna vez ha tenido angioedema (ver “No tome SIMULSAC®” y “Posibles efectos adversos”).
- si tiene la presión sanguínea baja o está tomando cualquier otro medicamento que reduce su presión sanguínea (por ejemplo, un diurético) o tiene vómitos o diarrea, especialmente si es mayor de 65 años, o si tiene enfermedad hepática y presión arterial baja.
- si tiene enfermedad grave de los riñones
- si está deshidratado
- si las arterias de su riñón se han estrechado.

LAZAR

- si tiene alguna enfermedad renal.

Su médico podría comprobar la cantidad de potasio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con SIMULSAC®.

Si está en uno de estos casos, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar SIMULSAC®.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños (menores de 18 años). Esto es debido a que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Toma de SIMULSAC® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Podría ser necesario cambiar de dosis, tomar otras precauciones o incluso dejar de tomar uno de los medicamentos. Esto es especialmente importante para los siguientes medicamentos:

- inhibidores de la ECA. No tome SIMULSAC® con inhibidores de la ECA. Si ha estado tomando un inhibidor de la ECA, espere 36 horas antes de tomar la última dosis del inhibidor de la ECA antes de empezar a tomar SIMULSAC® (ver “No tome SIMULSAC®”). Si deja de tomar SIMULSAC®, espere 36 horas después de tomar su última dosis de SIMULSAC® antes de empezar a tomar un inhibidor de la ECA.
- otros medicamentos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca o para bajar la presión sanguínea, como los antagonistas del receptor de angiotensina o aliskireno.
- algunos medicamentos conocidos como estatinas que se utilizan para bajar los niveles altos de colesterol (por ejemplo atorvastatina).
- sildenafil, un medicamento utilizado para tratar la disfunción eréctil o la hipertensión pulmonar.
- medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en la sangre. Esto incluye suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- un tipo de analgésicos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE’s) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2). Si está tomando uno de estos medicamentos, su médico podría querer comprobar su función renal cuando empiece o le ajuste el tratamiento (ver “Advertencias y precauciones”).
- litio, un medicamento utilizado para tratar algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
- furosemida, que pertenece a un tipo de medicamentos conocidos como diuréticos, que se utilizan para aumentar la cantidad de orina que usted produce.
- nitroglicerina, un medicamento utilizado para tratar la angina de pecho.
- algunos tipos de antibióticos (grupo de la rifamicina), ciclosporina (utilizada para prevenir el rechazo de órganos trasplantados) o antivirales como el ritonavir (utilizado para tratar el VIH/SIDA).
- metformina, un medicamento utilizado para tratar la diabetes.

Si está en uno de estos casos, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar SIMULSAC®.

LAZAR

Embarazo y lactancia

Embarazo

Avisé a su médico si piensa que está (o que podría quedar) embarazada. Su médico normalmente le aconsejará que deje de tomar este medicamento antes de que se quede embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le aconsejará tomar otro medicamento en lugar de SIMULSAC®. Este medicamento no está recomendado en el embarazo temprano, y no se debe tomar cuando esté embarazada de más de 3 meses, dado que podría causar daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

Lactancia

No se recomienda SIMULSAC® para madres que estén en periodo de lactancia. Avisé a su médico si está en periodo de lactancia o a punto de iniciar la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Antes de conducir un vehículo, utilizar herramientas u operar máquinas, o llevar a cabo otras actividades que requieran concentración, asegúrese de que conoce cómo le afecta SIMULSAC®. Si se siente mareado o muy cansado mientras toma este medicamento, no conduzca un vehículo, ande en bicicleta o utilice maquinaria.

3. Cómo tomar SIMULSAC®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Normalmente empezará tomando 24 mg/26 mg o 49 mg/51 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). Su médico decidirá su dosis inicial exacta en función de qué medicamento ha estado tomando previamente. Su médico ajustará entonces la dosis dependiendo de cómo responda al tratamiento hasta encontrarle la mejor dosis.

La dosis objetivo recomendada es 97 mg/103 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Los pacientes que toman SIMULSAC® pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de SIMULSAC®, o interrumpir su tratamiento con SIMULSAC® completamente.

Trague los comprimidos con un vaso de agua. Puede tomar SIMULSAC® con o sin comida.

Si toma más SIMULSAC® del que se le ha indicado

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de SIMULSAC®, o si alguien ha tomado sus comprimidos, contacte inmediatamente con su médico. Si experimenta mareo intenso y/o fatiga, avise a su médico lo antes posible y acuéstese.

Si olvidó tomar SIMULSAC®

LAZAR

Se recomienda tomar su medicamento a la misma hora cada día. Sin embargo, si ha olvidado tomar SIMULSAC® simplemente tome la próxima toma a la hora establecida. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con SIMULSAC®

Si interrumpe el tratamiento con SIMULSAC® su estado puede empeorar. No deje de tomar su medicamento a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

- Deje de tomar SIMULSAC® y busque atención médica inmediata si nota hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede producir dificultades para respirar o tragar. Estos podrían ser signos de angioedema (un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Otros posibles efectos adversos:

Si alguno de los efectos adversos incluidos a continuación se convierte en grave, informe a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento)
- niveles altos de potasio en sangre (detectado en un análisis sanguíneo)
- función renal disminuida (insuficiencia renal).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- tos
- mareo
- diarrea
- nivel bajo de glóbulos rojos (detectados en un análisis sanguíneo)
- cansancio
- fallo renal (agudo) (trastorno renal grave)
- nivel bajo de potasio en sangre (detectado en un análisis sanguíneo)
- dolor de cabeza
- desmayo
- debilidad
- sentirse mareado o con náuseas
- presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento) cuando se pasa de sentado o acostado a de pie
- gastritis (dolor de estómago, náusea)
- sensación de dar vueltas
- nivel bajo de azúcar en la sangre (detectado en un análisis sanguíneo)

LAZAR

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- reacción alérgica con erupción y picazón
- mareo cuando se cambia de posición de sentado a de pie

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede 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

o

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

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de SIMULSAC®

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster después de Vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

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

Si usted ha tomado por accidente demasiados comprimidos de SIMULSAC® consulte con su médico de inmediato. Si experimenta mareo intenso y/o fatiga, acuéstese.

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

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

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

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

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

Presentación:

SIMULSAC® 50 mg: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

LAZAR

SIMULSAC®100 mg: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

SIMULSAC®200 mg: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

MANTENGA ÉSTE Y 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 Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión del prospecto:.....



CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E
INDUSTRIAL
CUIT 30501190620
Gerencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LAZAR

PROYECTO DE PROSPECTO

SIMULSAC®
SACUBITRILLO VALSARTAN
50 mg, 100 mg y 200 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **SIMULSAC® 50 mg** contiene:

Sacubitrilo	24,000 mg
Valsartán	26,000 mg
Crospovidona	30,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	25,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Lactosa monohidrato	80,449 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	5,996 mg
Dióxido de titanio	3,198 mg
Polietilenglicol 400	0,799 mg
Óxido de hierro rojo	0,003 mg
Óxido de hierro negro	0,003 mg

Cada comprimido recubierto de **SIMULSAC® 100 mg** contiene:

Sacubitrilo	49,000 mg
Valsartán	51,000 mg
Crospovidona	60,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	50,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Estearato de magnesio	4,000 mg
Lactosa monohidrato	160,897 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	11,993 mg
Dióxido de titanio	6,396 mg
Polietilenglicol 400	1,599 mg
Óxido de hierro rojo	0,006 mg
Óxido de hierro negro	0,006 mg

LAZAR

Cada comprimido recubierto de SIMULSAC® 200 mg contiene:

Sacubitrilo	97,000 mg
Valsartán	103,000 mg
Crospovidona	120,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	100,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Estearato de magnesio	8,000 mg
Lactosa monohidrato	321,795 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	23,985 mg
Dióxido de titanio	12,792 mg
Polietilenglicol 400	3,198 mg
Óxido de hierro rojo	0,012 mg
Óxido de hierro negro	0,012 mg

INDICACIONES

SIMULSAC® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida

FARMACOLOGÍA

Descripción

SIMULSAC® (Sacubitrilo y Valsartán) es una combinación de un inhibidor de la neprilisina y un bloqueante del receptor de angiotensina II.

SIMULSAC® contiene un complejo compuesto de formas aniónicas de Sacubitrilo y Valsartán, cationes de sodio y moléculas de agua en un coeficiente molar de 1:1:3:2,5; respectivamente. Luego de la administración oral, el complejo se disocia en Sacubitrilo y Valsartán.

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09DX04.

Mecanismo de acción

SIMULSAC® presenta el mecanismo de acción de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina mediante la inhibición simultánea de la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) a través del metabolito activo de Sacubitrilo, y mediante el antagonismo del receptor de la angiotensina II tipo-1 (AT1) a través de valsartán. Los beneficios cardiovasculares complementarios de SIMULSAC® en pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen al aumento por el metabolito activo de Sacubitrilo de los péptidos degradados por la neprilisina, como los péptidos natriuréticos (PN), y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por el valsartán. Los PN ejercen su acción mediante la activación los

LAZAR

receptores presentes en las membranas celulares que están acoplados a una guanililciclasa, dando por resultado un aumento de las concentraciones del segundo mensajero, monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que podría resultar en vasodilatación, natriuresis y diuresis, el aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, la inhibición de la liberación de renina y de aldosterona, la reducción de la actividad simpática, y efectos antihipertróficos y antifibróticos.

Valsartán inhibe los efectos perjudiciales de la de la angiotensina II sobre los sistemas cardiovascular y renal mediante el bloqueo selectivo del receptor AT1, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de angiotensina II. Esto previene la activación sostenida del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que resultaría en vasoconstricción, retención de sodio renal y de fluidos, activación del crecimiento celular y proliferación, y el consiguiente remodelado cardiovascular maladaptativo.

Tras la administración de dosis únicas y repetidas en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca, y éstos son consistentes con la inhibición simultánea de neprilisina y el bloqueo del SRAA. En un ensayo controlado de 7 días con valsartán en pacientes con fracción de eyección reducida (ICFER), la administración de Sacubitrilo/valsartán dio lugar a un aumento inicial de la natriuresis, aumentó la concentración de GMPc en orina, redujo los niveles plasmáticos del fragmento de la región media del propeptido natriurético auricular (MRproANP) y el fragmento aminoterminal del propeptido natriurético auricular de tipo B (NT-proBNP) comparado con valsartán. En un ensayo de 21 días con pacientes con ICFER, Sacubitrilo/valsartán aumentó significativamente el PNA y el GMPc en orina y el GMPc en plasma y redujo el NT-proBNP en plasma, aldosterona y endotelina-1 comparado con la situación basal. También se bloqueó el receptor AT1 como se evidencia en el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina. En un ensayo, Sacubitrilo/valsartán redujo el nivel plasmático de NT-proBNP y aumentó el nivel plasmático de BNP y el de GMPc en orina comparado con enalapril.

El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán debido a que el BNP es un sustrato de la neprilisina. NT-proBNP no es un sustrato de la neprilisina y por ello es un biomarcador más adecuado.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: Luego de la administración oral, SIMULSAC® se disocia en Sacubitrilo y Valsartán. El Sacubitrilo se sigue metabolizando hasta convertirse en el metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas pico de Sacubitrilo, el metabolito activo del Sacubitrilo y Valsartán se alcanzan a las 0,5 horas, 2 horas y 1,5 horas, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta oral de Sacubitrilo se estima que es >60%. El Valsartán que contiene SIMULSAC® tiene mayor biodisponibilidad que el Valsartán contenido en otras formulaciones de comprimidos comercializados. El contenido de 26 mg, 51 mg y 103 mg de Valsartán en SIMULSAC® es equivalente a 40 mg, 80 mg y 160 mg de Valsartán en otras formulaciones de comprimidos comercializados, respectivamente.

Luego de administrar Sacubitrilo/Valsartán dos veces por día, los niveles estables de Sacubitrilo, el metabolito activo de Sacubitrilo y Valsartán se alcanzaron a los 3 días. En estado estable, Sacubitrilo y Valsartán no se acumularon en forma significativa, en cambio el

LAZAR

metabolito activo de Sacubitrilo se acumuló en alrededor de 1,6 veces. La administración de SIMULSAC® con alimentos no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de Sacubitrilo, el metabolito activo de Sacubitrilo o Valsartán. A pesar de que hay una disminución en la exposición a Valsartán cuando se administra Sacubitrilo/Valsartán con alimentos, esta disminución no está acompañada de una reducción clínicamente significativa en el efecto terapéutico. Por lo tanto, se puede administrar SIMULSAC® con o sin alimentos.

Distribución: Sacubitrilo, el metabolito activo de Sacubitrilo y Valsartán tienen una gran capacidad para unirse a las proteínas plasmáticas (entre 94% y 97%). Sobre la base de la comparación del plasma y de las exposiciones del LCR, el metabolito activo de Sacubitrilo cruza la barrera hematoencefálica en forma limitada (0,28%). Los volúmenes aparentes promedio de distribución de Valsartán y Sacubitrilo son 75 y 103 L, respectivamente.

Metabolismo: El Sacubitrilo se convierte fácilmente en el metabolito activo de Sacubitrilo por medio de esterasas. El metabolito activo de Sacubitrilo no se sigue metabolizando de manera significativa. El Valsartán se metaboliza muy poco. Solamente cerca del 20% de la dosis se recupera en la forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en el plasma en concentraciones bajas (< 10%).

Eliminación: Luego de la administración oral, entre el 52% y 68% de Sacubitrilo (principalmente como el metabolito activo de Sacubitrilo) y ~13% de Valsartán y sus metabolitos se excretan en la orina. Entre 37% y 48% de Sacubitrilo (principalmente como el metabolito activo de Sacubitrilo), y 86% de Valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces. Sacubitrilo, el metabolito activo de Sacubitrilo y Valsartán se eliminan del plasma con una vida media de eliminación media ($T_{1/2}$) de aproximadamente 1,4 horas, 11,5 horas y 9,9 horas, respectivamente.

Linealidad/No Linealidad: La farmacocinética de Sacubitrilo, el metabolito activo de Sacubitrilo y Valsartán fue lineal sobre el rango de dosis del complejo Sacubitrilo/Valsartán de 24 mg de Sacubitrilo/26 mg de Valsartán a 194 mg de Sacubitrilo/206 mg de Valsartán.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La exposición metabolito activo de Sacubitrilo y valsartán aumenta en los pacientes de más de 65 años de edad en un 42% y 30%, respectivamente, comparado con personas más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al metabolito activo de Sacubitrilo en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición del metabolito activo de Sacubitrilo en pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y grave ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30$

LAZAR

ml/min/1,73 m²) fue 1,4 veces y 2,2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve (60 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR <90 ml/min/1,73 m²), el mayor grupo de pacientes reclutados en PARADIGM-HF). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes en diálisis. Sin embargo, el metabolito activo de Sacubitrilo y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticas y por ello es improbable que se elimine de manera efectiva con diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a sacubitrilo aumentó en 1,5 y 3,4 veces, el metabolito activo de Sacubitrilo aumentó en 1,5 y 1,9 veces y valsartán aumentó en 1,2 y 2,1 veces, respectivamente, comparado con individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las exposiciones a concentraciones libres de metabolito activo de Sacubitrilo aumentaron en 1,47 y 3,08 veces respectivamente, y las exposiciones a concentraciones libres de valsartán aumentaron en 1,09 y 2,20 veces respectivamente, comparado con individuos sanos. SIMULSAC® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.

Efecto del sexo

La farmacocinética de sacubitrilo, metabolito activo de sacubitrilo y valsartán es similar entre hombres y mujeres.

DOSIFICACIÓN

Posología

La dosis inicial recomendada de SIMULSAC® es un comprimido de 49 mg/51 mg dos veces al día, excepto en las situaciones descritas a continuación. La dosis se debe doblar a las 2-4 semanas hasta la dosis objetivo de un comprimido de 97 mg/103 mg dos veces al día, en función de la tolerabilidad del paciente.

Si los pacientes experimentan problemas de tolerabilidad (presión arterial sistólica [PAS] ≤95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal) se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes, reducción temporal de la dosis o interrupción de SIMULSAC®.

En estudios clínicos controlados, la combinación de Valsartán/Sacubitrilo, se administró de forma conjunta con otras terapias para la insuficiencia cardíaca, en reemplazo de un inhibidor de la ECA o de bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA). La experiencia en pacientes que no estén tomando inhibidores de la ECA o ARA o tomando dosis bajas de estos medicamentos es limitada, por lo tanto en estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día y un aumento lento de dosis (doblado cada 3-4 semanas).

LAZAR

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con niveles de potasio sérico $>5,4$ mmol/l o con PAS <100 mmHg. Debe considerarse una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con PAS ≥ 100 a 110 mmHg.

SIMULSAC® no se debe administrar de forma conjunta con un inhibidor de la ECA o un ARA. Debido al riesgo potencial de angioedema cuando se usa de manera concomitante con un inhibidor de la ECA, no se debe iniciar durante al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un inhibidor de ECA.

Si se olvida una dosis de SIMULSAC®, el paciente debe tomar la siguiente dosis a la hora establecida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe estar en línea con la función renal del paciente de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (Índice de Filtración Glomerular Estimado [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²). Debe considerarse una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). SIMULSAC® se debe utilizar con precaución y se recomienda una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día. No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final por lo que no se recomienda el uso de SIMULSAC®.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis cuando se administra SIMULSAC® a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh A). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada (clasificación Child-Pugh B) o con valores AST/ALT mayores a dos veces el límite superior. SIMULSAC® se debe utilizar con precaución en estos pacientes y la dosis inicial recomendada es 24 mg/26 mg dos veces al día. SIMULSAC® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMULSAC® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

SIMULSAC® se puede administrar con o sin comida. Los comprimidos se deben tragar con un vaso de agua.

LAZAR

CONTRAINDICACIONES

SIMULSAC® está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- En pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II (Ver Advertencias).
- Uso concomitante con IECAs. No administrar dentro de las 36 horas posteriores al cambio de o a un IECA (Ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).
- Con el uso concomitante con aliskireno en pacientes con diabetes (Ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Sacubitrilo/valsartán fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. Se notificó angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán (ver descripción de reacciones adversas seleccionadas).

La seguridad de Sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se evaluó en un ensayo fase 3, en el que se compararon pacientes tratados dos veces al día con Sacubitrilo/valsartán 97 mg/103 mg (n=4.203) o enalapril 10 mg (n=4.229). Los pacientes aleatorizados en el grupo Sacubitrilo/valsartán recibieron tratamiento con una duración media de la exposición de 24 meses; 3.271 pacientes fueron tratados durante más de un año.

En este ensayo, los sujetos fueron tratados previamente con inhibidores de la ECA y/o ARAs y también debían completar con éxito los periodos secuenciales de enalapril y Sacubitrilo/valsartán (exposición media al fármaco de 15 y 29 días, respectivamente) antes de la aleatorización en el periodo doble ciego. Durante el periodo de enalapril, 1.102 pacientes (10,5%) discontinuaron de manera permanente el ensayo, 5,6% por una reacción adversa, los más frecuentes fueron disfunción renal (1,7%), hiperpotasemia (1,7%) e hipotensión (1,4%). Durante el periodo de Sacubitrilo/valsartán, 10,4% de los pacientes discontinuó de manera permanente, 5,9% por una reacción adversa, los más frecuentes fueron disfunción renal (1,8%), hipotensión (1,7%) e hiperpotasemia (1,3%). Debido a la discontinuación durante los periodos secuenciales, las reacciones adversas que se presentan en la tabla siguiente podrían ser menores que las tasas de reacciones adversas esperadas en la práctica clínica.

La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa en el periodo doble ciego del ensayo ocurrió en 450 pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán (10,7%) y en 516 pacientes tratados con enalapril (12,2%).

LAZAR

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por intervalos de frecuencia con las más frecuentes en primer lugar utilizando la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Lista de reacciones adversas

Sistema de Clasificación de Órgano:	Terminología	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia*	Muy frecuentes
	Hipopotasemia	Frecuentes
	Hipoglucemia	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes
	Síncope	Frecuentes
	Mareo postural	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes
Trastornos vasculares:	Hipotensión*	Muy frecuentes
	Hipotensión ortostática	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales:	Diarrea	Frecuentes
	Náusea	Frecuentes
	Gastritis	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Rash	Poco frecuentes
	Angioedema*	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios:	Insuficiencia renal*	Muy frecuentes
	Fallo renal (fallo renal, fallo renal agudo)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuentes
	Astenia	Frecuentes

*Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán. Se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes negros tratados con Sacubitrilo/valsartán (2,4%) y enalapril (0,5%).

LAZAR

Hiperpotasemia y potasio sérico

En el ensayo, se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico $>5,4$ mmol/l en 11,6% y 19,7% de los pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán y 14,0% y 21,1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Presión arterial

En el ensayo, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales en >20 mmHg) en un 17,6% y 4,76% de los pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Insuficiencia renal

En el ensayo, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.

Anormalidades de Laboratorio

Hemoglobina y Hematocritos: Se observaron disminuciones en la hemoglobina/hematocritos de $> 20\%$ en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados tanto con el complejo Sacubitrilo/Valsartán como con enalapril.

Creatinina Sérica: Se observaron incrementos en la creatinina sérica de $>50\%$ en 1,4% de los pacientes en el período de prueba de enalapril y en el 2,2% de los pacientes en el período de prueba del complejo Sacubitrilo/Valsartán. Durante el período doble ciego, aproximadamente 16% de los pacientes tratados tanto con el complejo Sacubitrilo/Valsartán como con enalapril experimentaron incrementos en la creatinina sérica de $>50\%$.

Potasio Sérico: Se observaron concentraciones de potasio de $>5,5$ mEq/L en aproximadamente el 4% de los pacientes tanto en el período de prueba de enalapril como en el complejo Sacubitrilo/Valsartán. Durante el período doble ciego, aproximadamente el 16% de los pacientes tratados tanto con el complejo Sacubitrilo/Valsartán como con enalapril experimentaron incrementos en las concentraciones de potasio de $>5,5$ mEq/L.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones que resultan en contraindicaciones

Inhibidores de la ECA

El uso concomitante de SIMULSAC® con inhibidores de la ECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina (NEP) y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. SIMULSAC® no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento con inhibidores de la ECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de SIMULSAC®.

LAZAR

Aliskireno

El uso concomitante de SIMULSAC® con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m²). No se recomienda la combinación de SIMULSAC® con inhibidores directos de la renina como el aliskireno. La combinación de SIMULSAC® con aliskireno está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo).

Interacciones que resultan en la no recomendación de uso concomitante

SIMULSAC® contiene valsartán y por lo tanto no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA.

Interacciones que requieren precaución

Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3, p.ej.: estatinas

Los datos in vitro indican que Sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. SIMULSAC® puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas. La administración de Sacubitrilo/Valsartán aumentó la C_{máx} de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el AUC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre SIMULSAC® junto con estatinas. No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta simvastatina y Sacubitrilo/Valsartán.

Inhibidores de la PDE5 incluyendo sildenafilo

La adición de una dosis única de sildenafilo a Sacubitrilo/Valsartán en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial comparado con la administración de Sacubitrilo/Valsartán solo. Por ello, se debe tener precaución cuando se inicie sildenafilo u otro inhibidor de la PDE-5 en pacientes tratados con SIMULSAC®.

Potasio

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p.ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos como la heparina), pueden dar lugar a aumentos del potasio sérico y aumentos de la creatinina sérica. Se recomienda la monitorización de potasio sérico si SIMULSAC® se administra junto con estos agentes.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

El uso concomitante de SIMULSAC® y AINEs en pacientes de edad avanzada, pacientes con el volumen circulante disminuido (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) o pacientes con la función renal comprometida, puede producir un aumento del riesgo de

LAZAR

empeoramiento de la función renal. Por ello, se recomienda la monitorización de la función renal cuando se inicie o se modifique el tratamiento con SIMULSAC® en pacientes que tomen AINEs de manera concomitante.

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II. No se han estudiado las interacciones entre SIMULSAC® y litio. Por ello, no se recomienda esta combinación. Si es necesaria la combinación, se recomienda una estrecha monitorización de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad del litio puede aumentar aún más.

Furosemida

La administración concomitante de Sacubitrilo/Valsartán y furosemida no tuvo efecto en la farmacocinética de Sacubitrilo/Valsartán pero redujo la Cmax y la AUC de furosemida en un 50% y en un 28%, respectivamente.

Mientras que no hubo cambios relevantes en el volumen urinario, la excreción urinaria de sodio se redujo en las 4 horas y 24 horas después de la co-administración. La dosis media diaria de furosemida no se modificó desde los niveles basales hasta la finalización del ensayo PARADIGM-HF en pacientes tratados con Sacubitrilo/Valsartán.

Nitratos, p.ej.: nitroglicerina

No hubo interacciones medicamentosas entre Sacubitrilo/Valsartán y la nitroglicerina intravenosa en relación a la reducción de la presión sanguínea. La administración concomitante de nitroglicerina y Sacubitrilo/Valsartán se asoció con una diferencia de tratamiento de 5 lpm en el ritmo cardiaco comparado con la administración de solo nitroglicerina. Puede ocurrir un efecto similar en la frecuencia cardiaca cuando SIMULSAC® se co-administra con nitratos vía sublingual, oral o mediante parches transdérmicos. En general, no se requiere ajuste de dosis.

OATP y MRP2 transportadores

Los metabolitos activos de Sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3; Valsartán es también un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de SIMULSAC® junto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p. ej.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (e.g. tenofovir, cidofovir) o de MRP2 (p. ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de LBQ657 o de valsartán. Se debe tener especial precaución cuando se inicie o se finalice el tratamiento concomitante con dichos medicamentos.

Metformina

La administración concomitante de Sacubitrilo/Valsartán y metformina redujo tanto la Cmax como la AUC de metformina en un 23%. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con SIMULSAC® en pacientes que estén tomando metformina, se debe evaluar el estado clínico del paciente.

LAZAR

Interacciones no significativas

No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas cuando se administró Sacubitrilo/Valsartán junto con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, amlodipino, omeprazol, carvedilol o combinaciones de levonorgestrel/etinilestradiol.

Interacciones con CYP 450

Los estudios metabólicos in vitro indican que el potencial de interacciones basadas en el CYP 450 es bajo dado el limitado metabolismo de Sacubitrilo/Valsartán vía enzimas del CYP450. SIMULSAC® no induce o inhibe las enzimas del CYP450.

Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de los Riesgos

SIMULSAC® puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. La mayoría de los estudios epidemiológicos que evalúan las anomalías fetales luego de la exposición al uso de antihipertensivos durante el primer trimestre no han hecho ninguna distinción entre los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina y otros agentes antihipertensivos. Cuando se detecta un embarazo, se deberá considerar un tratamiento con un fármaco alternativo e interrumpir SIMULSAC®. Sin embargo, si no existe ninguna alternativa adecuada al tratamiento con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, y si se considera que el fármaco salva la vida de la madre, se deberá informar a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el feto.

Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales: El oligohidramnios en las mujeres embarazadas que utilizan fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina en el segundo y tercer trimestre del embarazo puede resultar en función renal fetal reducida que derive en anuria e insuficiencia renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones esqueléticas, incluso hipoplasia craneal, hipotensión y muerte.

Se deberán realizar ecografías seriadas para evaluar el entorno intraamniótico. Las pruebas fetales pueden ser adecuadas, dependiendo de la semana de gestación. Sin embargo, los pacientes y los médicos deberán tener presente que es posible que la oligohidramnios no se manifieste sino hasta después de que el feto hubiera sufrido un daño irreversible sostenido. Si se observa la presencia de oligohidramnios, se deberá considerar un tratamiento con un fármaco alternativo.

Se deberá observar de cerca a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a SIMULSAC® para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperkalemia. En los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a SIMULSAC®, si se produce oliguria o hipotensión, se deberá evaluar la presión arterial y la perfusión renal. Puede que sea necesario realizar exsanguinotransfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.

LAZAR

Lactancia

Resumen de los Riesgos

No existe información alguna referida a la presencia de Sacubitrilo/Valsartán en la leche humana, a los efectos sobre los lactantes amamantados ni a los efectos sobre la producción de leche. Sacubitrilo/Valsartán está presente en la leche de las ratas. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes amamantados a partir de la exposición a Sacubitrilo/Valsartán, se deberá informar a las mujeres que amamantan que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con SIMULSAC®.

Uso Pediátrico

No se estableció la seguridad ni efectividad de SIMULSAC® en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias farmacocinéticas relevantes en pacientes adultos mayores (≥ 65 años) o muy mayores (≥ 75 años) en comparación con la población general (Ver Farmacología/ Propiedades).

Insuficiencia Hepática

No se requiere el ajuste de las dosis cuando se administra SIMULSAC® a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh). La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child Pugh) es de 24/26 mg dos veces por día. No se recomienda el uso de SIMULSAC® en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh), debido a que no se realizaron estudios en estos pacientes. (Ver Dosificación - Modo de administración).

Insuficiencia Renal

No se requiere el ajuste de las dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a 90 mL/min/1,73 m²) a moderada (eGFR 30 a 60 mL/min/1,73 m²). La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) es de 24/26 mg dos veces por día. (Ver Dosificación - Modo de administración y Advertencias).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

- La combinación de SIMULSAC® con un inhibidor de la ECA está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema. SIMULSAC® no se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de un tratamiento con inhibidor de la ECA. Si el tratamiento con SIMULSAC® se interrumpe, no se debe iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA hasta 36 horas después de la última dosis de SIMULSAC®.
- No se recomienda la combinación de SIMULSAC® junto con inhibidores directos de la renina como aliskireno. La combinación de SIMULSAC® con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o en pacientes con insuficiencia renal (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).
- SIMULSAC® contiene Valsartán, y por ello no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA.

LAZAR

Hipotensión

No se debe iniciar el tratamiento a menos que la PAS sea ≥ 100 mmHg. Los pacientes con PAS < 100 mmHg no fueron estudiados. Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con Sacubitrilo/Valsartán durante los ensayos clínicos especialmente en pacientes ≥ 65 años, pacientes con enfermedad renal y pacientes con baja PAS (< 112 mmHg). Cuando se inicie el tratamiento o durante la fase de escalado de dosis con SIMULSAC[®], la presión sanguínea se debe monitorizar en rutina. Si se produce hipotensión, se recomienda una reducción temporal de la dosis o la interrupción de SIMULSAC[®]. Se debe considerar un ajuste de dosis de diuréticos, antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión (p. ej.: hipovolemia). Es más probable que ocurra hipotensión sintomática si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, p. ej.: por tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se debe corregir el sodio y/o el volumen circulante antes de iniciar el tratamiento con SIMULSAC[®], sin embargo, estas acciones correctoras se deben valorar cuidadosamente frente al riesgo de sobrecarga de volumen.

Insuficiencia renal

La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión. La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR estimada < 30 ml/min/1,73m²) estos pacientes podrían tener un riesgo mayor de hipotensión. No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final y no se recomienda en ellos el uso de SIMULSAC[®].

Empeoramiento de la función renal

El uso de SIMULSAC[®] se puede asociar a una disminución de la función renal. El riesgo se puede aumentar de manera adicional por la deshidratación o el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se debe considerar la reducción gradual en pacientes que desarrollen una disminución significativa de la función renal.

Hiperpotasemia

No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son > 5.4 mmol/l. El uso de SIMULSAC[®] se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque también se podría presentar hipopotasemia. Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que toman dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides. Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis o la interrupción. Si el nivel de potasio sérico es $> 5,4$ mmol/l, se debe considerar la interrupción.

Angioedema

LAZAR

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo/Valsartán. Si se produce angioedema, SIMULSAC® se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limitaba a cara y labios, éste se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles en el alivio de los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire. No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si SIMULSAC® se utiliza en estos pacientes.

SIMULSAC® está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con inhibidores de la ECA o ARA o con angioedema hereditario o idiopático.

Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema.

Pacientes con estenosis renal arterial

SIMULSAC® puede aumentar los niveles de urea en sangre y los de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se requiere precaución en pacientes con estenosis renal arterial y se recomienda la monitorización de la función renal.

Pacientes con clasificación funcional NYHA IV.

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con SIMULSAC® en pacientes con clasificación funcional NYHA IV debido a la limitada experiencia clínica en estos pacientes.

Péptido natriurético de tipo B (BNP)

El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con SIMULSAC® debido a que es un sustrato de la neprilisina.

Pacientes con insuficiencia hepática

La experiencia clínica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B) o con valores AST/ALT más de dos veces mayores al límite superior del rango normal.

En estos pacientes, podría aumentarse la exposición y no se ha establecido la seguridad. Se recomienda precaución cuando se utilice en estos pacientes. SIMULSAC® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C).

SOBREDOSIFICACION

LAZAR

Los datos disponibles respecto a la sobredosis en humanos son escasos. Se estudió en voluntarios sanos una dosis única de 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán y dosis múltiples de 437 mg sacubitrilo/463 mg valsartán (14 días) y fueron bien toleradas.

El síntoma más común de sobredosis es la hipotensión debido al efecto de disminución de la presión arterial. Se debe instaurar tratamiento sintomático.

Este medicamento es poco probable que se elimine mediante hemodiálisis debido a la alta unión a proteínas.

Si usted ha tomado por accidente demasiados comprimidos de SIMULSAC® consulte con su médico de inmediato. Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

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

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

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

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

Presentación:

SIMULSAC® 50 mg: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

SIMULSAC® 100 mg: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

SIMULSAC® 200 mg: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

Conservación:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ÉSTE Y 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 Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión del prospecto:.....

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E
INDUSTRIAL
CUIT 30501190620
Gerencia

Página 16 de 16



LAZAR

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

SIMULSAC® 50 MG
SACUBITRILO 24 MG
VALSARTAN 26 MG
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Lote:.....

Vence:.....



CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E
INDUSTRIAL
CUIT 30501190620
Gerencia

Página 1 de 1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LAZAR

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

SIMULSAC® 100 MG
SACUBITRILO 49 MG
VALSARTAN 51 MG
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

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


anmat
CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218


anmat
DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E
INDUSTRIAL
CUIT 30501190620
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LAZAR

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

SIMULSAC® 200 MG
SACUBITRILO 97 MG
VALSARTAN 103 MG
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

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


anmat
CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218


anmat
DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E
INDUSTRIAL
CUIT 30501190620
Corrientes


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LAZAR

PROYECTO DE ESTUCHE

SIMULSAC® 50 mg
SACUBITRILLO VALSARTAN 50 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

CONTENIDO

30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de SIMULSAC® 50 mg contiene:

Sacubitrilo	24,000 mg
Valsartán	26,000 mg
Crospovidona	30,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	25,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Lactosa monohidrato	80,449 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	5,996 mg
Dióxido de titanio	3,198 mg
Polietilenglicol 400	0,799 mg
Óxido de hierro rojo	0,003 mg
Óxido de hierro negro	0,003 mg

POSOLÓGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ÉSTE Y 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 Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

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

NOTA:

El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

LAZAR

SIMULSAC® 50 mg
SACUBITRILLO VALSARTAN 50 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

CONTENIDO

100 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de SIMULSAC® 50 mg contiene:

Sacubitrilo	24,000 mg
Valsartán	26,000 mg
Crospovidona	30,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	25,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Lactosa monohidrato	2,219 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	5,996 mg
Dióxido de titanio	3,198 mg
Polietilenglicol 400	0,799 mg
Óxido de hierro rojo	0,003 mg
Óxido de hierro negro	0,003 mg

POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ÉSTE Y 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 Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

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

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E
INDUSTRIAL
CUIT 30501190620



LAZAR

PROYECTO DE ESTUCHE

SIMULSAC® 100 mg
SACUBITRILO / VALSARTAN 100 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

CONTENIDO

30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de SIMULSAC® 100 mg contiene:

Sacubitrilo	49,000 mg
Valsartán	51,000 mg
Crospovidona	60,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	50,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Estearato de magnesio	4,000 mg
Lactosa monohidrato	160,897 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	11,993 mg
Dióxido de titanio	6,396 mg
Polietilenglicol 400	1,599 mg
Óxido de hierro rojo	0,006 mg
Óxido de hierro negro	0,006 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ÉSTE Y 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 Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

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

NOTA:

El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

LAZAR

SIMULSAC® 100 mg
SACUBITRILO / VALSARTAN 100 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

CONTENIDO

100 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de SIMULSAC® 100 mg contiene:

Sacubitrilo	49,000 mg
Valsartán	51,000 mg
Crospovidona	60,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	50,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Estearato de magnesio	4,000 mg
Lactosa monohidrato	160,897 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	11,999 mg
Dióxido de titanio	5,000 mg
Polietilenglicol 400	1,599 mg
Óxido de hierro rojo	0,006 mg
Óxido de hierro negro	0,006 mg

POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ÉSTE Y 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 Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

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

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E
INDUSTRIAL
CUIT 30501190620



LAZAR

PROYECTO DE ESTUCHE

SIMULSAC® 200 mg
SACUBITRILO VALSARTAN 200 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

CONTENIDO

30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de SIMULSAC® 200 mg contiene:

Sacubitrilo	97,000 mg
Valsartán	103,000 mg
Crospovidona	120,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	100,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Estearato de magnesio	8,000 mg
Lactosa monohidrato	321,795 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	23,985 mg
Dióxido de titanio	12,792 mg
Polietilenglicol 400	3,198 mg
Óxido de hierro rojo	0,012 mg
Óxido de hierro negro	0,012 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ÉSTE Y 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 Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

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

NOTA:

El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

LAZAR

SIMULSAC® 200 mg
SACUBITRILLO VALSARTAN 200 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

CONTENIDO

100 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de SIMULSAC® 200 mg contiene:

Sacubitrilo	97,000 mg
Valsartán	103,000 mg
Crospovidona	120,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	100,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Estearato de magnesio	8,000 mg
Lactosa monohidrato	321,795 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	23,992 mg
Dióxido de titanio	1,792 mg
Polietilenglicol 400	3,198 mg
Óxido de hierro rojo	0,012 mg
Óxido de hierro negro	0,012 mg

POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto.

Consejos:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ÉSTE Y 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 Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

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

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

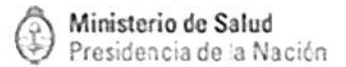


CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E
INDUSTRIAL
CUIT 30501190620





13 de julio de 2018

DISPOSICIÓN N° 6721

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58754

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000055-17-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
VALSARTAN 26 mg - SACUBITRILO 24 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	652797
VALSARTAN 51 mg - SACUBITRILO 49 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	652800
VALSARTAN 103 mg - SACUBITRILO 97 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	652813



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 02 DE JULIO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 6721

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58754

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: DR. LAZAR Y CIA. S.A.QUIMICA E INDUSTRIAL

Nº de Legajo de la empresa: 6535

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SIMULSAC

Nombre Genérico (IFA/s): VALSARTAN - SACUBITRILO

Concentración: 26 mg - 24 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

VALSARTAN 26 mg - SACUBITRILO 24 mg

Excipiente (s)

CROSPROVIDONA 30 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 25 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 80,449 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,198 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 5,996 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 0,799 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,003 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,003 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO

Presentaciones: 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EL ENVASE CERRADO Y PROTEGIDO DE LA LUZ, ENTRE 15 Y 30 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09DX04

Acción terapéutica: SIMULSAC® contiene un inhibidor de la neprilisina, el Sacubitrilo, y un bloqueante del receptor de angiotensina II, Valsartán. SIMULSAC® inhibe la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) por medio del

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SIMULSAC® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

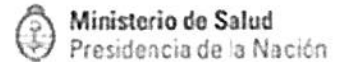
Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VELEZ SANSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VELEZ SANSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País



DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VELEZ SARSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------------	---------	-----------------------------	----------------------	---------------------

Nombre comercial: SIMULSAC

Nombre Genérico (IFA/s): VALSARTAN - SACUBITRILO

Concentración: 103 mg - 97 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

VALSARTAN 103 mg - SACUBITRILO 97 mg

Excipiente (s)

CROSPROVIDONA 120 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILCELULOSA 100 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE SILICIO 4 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 321,795 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 23,985 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 12,792 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 400 3,198 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,012 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,012 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO

Presentaciones: 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES



Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EL ENVASE CERRADO Y PROTEGIDO DE LA LUZ, ENTRE 15 Y 30 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09DX04

Acción terapéutica: SIMULSAC® contiene un inhibidor de la neprilisina, el Sacubitrilo, y un bloqueante del receptor de angiotensina II, Valsartán. SIMULSAC® inhibe la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) por medio del

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SIMULSAC® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I. - AV. VELEZ	4149/15	AV. VELEZ SANSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VELEZ SANSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VELEZ SANSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: SIMULSAC

Nombre Genérico (IFA/s): VALSARTAN - SACUBITRILO

Concentración: 51 mg - 49 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
VALSARTAN 51 mg - SACUBITRILO 49 mg

Excipiente (s)
CROSPROVIDONA 60 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILCELULOSA 50 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO 2 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 160,897 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 11,993 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 6,396 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 400 1,599 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,006 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,006 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O

SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO

Presentaciones: 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EL ENVASE CERRADO Y PROTEGIDO DE LA LUZ, ENTRE 15 Y 30 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09DX04

Acción terapéutica: SIMULSAC® contiene un inhibidor de la neprilisina, el Sacubitrilo, y un bloqueante del receptor de angiotensina II, Valsartán. SIMULSAC® inhibe la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) por medio del

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SIMULSAC® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:



a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VELEZ SANSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VELEZ SANSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VELEZ SANSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000055-17-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113