



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

DISPOSICIÓN N° **3713**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016530-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 ( Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto ).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ).

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



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

DISPOSICIÓN N°

**3713**

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

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

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

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

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

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

Por ello;

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



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

DISPOSICIÓN N° **3713**

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RASIVAL y nombre/s genérico/s ALISKIREN + VALSARTAN, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por NOVARTIS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote



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

3713

DISPOSICIÓN N°

a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

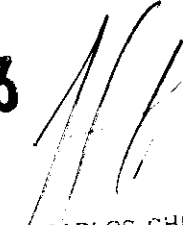
ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-016530-09-7

DISPOSICIÓN N°:

3713

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**3713**

Nombre comercial: RASIVAL

Nombre/s genérico/s: ALISKIREN + VALSARTAN

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN  
AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, Stein -  
SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350,  
OLIVOS, PROV. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: RASIVAL 300/320.



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

37131

Clasificación ATC: C09DX02 .

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN; ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DEL PACIENTE HIPERTENSO CUANDO NO SEA POSIBLE REGULAR SU TENSION ARTERIAL CON UN SOLO FÁRMACO; ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CUYA TENSION ARTERIAL NO SE REGULA ADECUADAMENTE EN MONOTERAPIA; ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN PACIENTES QUE YA ESTAN RECIBIENDO DOSIS EQUIVALENTES DE ALISKIREN Y DE VALSARTAN EN COMPRIMIDOS INDEPENDIENTES.

Concentración/es: 320 MG de VALSARTAN, 300 MG de ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: VALSARTAN 320 MG, ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO) 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 20.50 MG, TALCO 2.002 MG, DIOXIDO DE TITANIO 2.679 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 19.992 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 305.25 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 24 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.242 MG, POLIETILENGLICOL 4000 2.002 MG, CROSPVIDONA 110 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.022 MG, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 8.50 MG, INDIGOTINA 0.25 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



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

3713

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PA/AL/PVC ALU + ALU.

Presentación: POR 7 10 14 15 20 28, 30 40 50 56 60 80, 84 90 98 Y 280 COMPRIMIDOS,  
EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 7 10 14 15 20 28, 30 40 50 56 60 80, 84 90 98 Y 280  
COMPRIMIDOS, EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: NO CONSERVAR A MAS DE 30 °C; PROTEGER DE LA  
HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN  
AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, Stein -  
SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350,  
OLIVOS, PROV. DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: RASIVAL 150/160.

Clasificación ATC: C09DX02 .



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

3713

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN; ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DEL PACIENTE HIPERTENSO CUANDO NO SEA POSIBLE REGULAR SU TENSION ARTERIAL CON UN SOLO FÁRMACO; ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CUYA TENSION ARTERIAL NO SE REGULA ADECUADAMENTE EN MONOTERAPIA; ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN PACIENTES QUE YA ESTAN RECIBIENDO DOSIS EQUIVALENTES DE ALISKIREN Y DE VALSARTAN EN COMPRIMIDOS INDEPENDIENTES.

Concentración/es: 160 MG de VALSARTAN, 150 MG de ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: VALSARTAN 160 MG, ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO) 150 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10.250 MG, TALCO 1.001 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.845 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.996 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 152.625 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 12 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.141 MG, POLIETILENGLICOL 4000 1.001 MG, CROSPVIDONA 55 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.016 MG, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 4.250 MG, INDIGOTINA 0.125 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PA/AL/PVC ALU + ALU.





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

Presentación: POR 7 10 14 15 20 28, 30 40 50 56 60 80, 84 90 98 Y 280 COMPRIMIDOS,  
EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 7 10 14 15 20 28, 30 40 50 56 60 80, 84 90 98 Y 280  
COMPRIMIDOS, EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: NO CONSERVAR A MAS DE 30 °C; PROTEGER DE LA  
HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

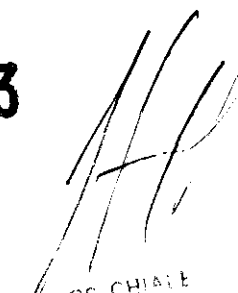
Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN  
AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, Stein -  
SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350,  
OLIVOS, PROV. DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

**3713**

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.7.



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

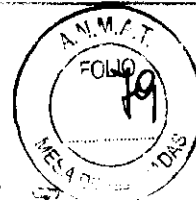
ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3713

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



**PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA  
RASIVAL<sup>®</sup> 150/160  
ALISKIREN-VALSARTAN  
Comprimidos Recubiertos  
Venta Bajo Receta  
Industria Suiza**

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto de Rasival<sup>®</sup> 150/160 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg

Valsartán.....160 mg

Excipientes: hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, indigotina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, polietilenglicol 4000, talco, hidroxipropilmetilcelulosa...c.s.

Posología: Según prescripción médica

No conservar a más de 30°C. Proteger de la humedad.

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

Conteniendo: Envases conteniendo 7 comprimidos recubiertos.

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

<sup>®</sup> Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 80, 84, 90, 98 y 280 comprimidos recubiertos, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario" sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

  
Novartis Argentina S.A.  
Elsa Orosa  
Química Farmacéutica  
Apoderada

- 22 -

  
Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncic  
MN 14840  
Director Técnico



3713

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**  
Novartis



**RASIVAL®**  
**ALISKIREN-VALSARTAN**  
Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta

Industria Suiza

**FORMULA**

Cada comprimido recubierto de Rasival® 150/160 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg  
Valsartan.....160 mg

Excipientes: hidroxipropilcelulosa 12,00 mg; celulosa microcristalina 152,625 mg; crospovidona 55,00 mg; sílice coloidal anhidra 4,25 mg; indigotina 0,125 mg; estearato de magnesio 10,25 mg; dióxido de titanio 1,845 mg; óxido de hierro rojo 0,141 mg; óxido de hierro negro 0,016 mg; polietilenglicol 4000 1,001 mg; talco 1,001 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,996 mg .....c.s.

Cada comprimido recubierto de Rasival® 300/320 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg  
Valsartan.....320 mg

Excipientes: hidroxipropilcelulosa 24,00 mg; celulosa microcristalina 305,25 mg; crospovidona 110,00 mg; sílice coloidal anhidra 8,50 mg; indigotina 0,25 mg; estearato de magnesio 20,50 mg; dióxido de titanio 2,679 mg; óxido de hierro rojo 0,242 mg; óxido de hierro amarillo 1,061 mg; óxido de hierro negro 0,022 mg; polietilenglicol 4000 2,002 mg; talco 2,002 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 19,992 mg.....c.s.


**ACCION TERAPEUTICA**

Asociación de un inhibidor de la renina (aliskiren) y un antagonista de los receptores de la angiotensina II (valsartan). Código ATC: C09D X02.

**INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión:

- Rasival® está indicado para el tratamiento inicial del paciente hipertenso cuando no sea posible regular su tensión arterial con un solo fármaco.
- Rasival® está indicado para el tratamiento del paciente cuya tensión arterial no se regula adecuadamente en monoterapia.
- Rasival® está indicado como tratamiento sustitutivo en los pacientes que ya estén recibiendo dosis equivalentes de aliskiren y de valsartan en comprimidos independientes.

  
Novartis Argentina S.A.  
Firm. Elsa Gross  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Eje. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

### Propiedades farmacodinámicas

Rasival® es una asociación de dos antihipertensivos, aliskiren y valsartan, concebida para regular la tensión arterial de los pacientes con hipertensión esencial. El aliskiren es un inhibidor directo de la renina y el valsartan es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II). El aliskiren y el valsartan actúan en puntos distintos del ciclo del SRAA, lo cual produce un bloqueo más completo del sistema renino-angiotensínico y una reducción de la tensión arterial mayor que con cualquiera de dichos fármacos por separado.

El riñón segrega renina en respuesta a disminuciones del volumen sanguíneo y de la irrigación renal. Dicha respuesta inicia un ciclo que comprende el SRAA y un circuito de autorregulación homeostática. La renina escinde el angiotensinógeno para formar el decapeptido inactivo angiotensina I (Ang I). La Ang I es convertida en el octapéptido activo angiotensina II (Ang II) por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y otras vías alternativas. La Ang II es un vasoconstrictor potente y produce la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas presinápticas. También estimula la secreción de aldosterona y la reabsorción de sodio. Todos estos efectos combinados aumentan la tensión arterial. Los incrementos crónicos de Ang II redundan en la expresión de marcadores y mediadores de la inflamación y la fibrosis asociadas a la lesión del órgano afectado. La Ang II también inhibe la liberación de renina, produciendo de este modo una retroinhibición del sistema.

Todos los inhibidores del sistema, incluidos los inhibidores de la renina y los bloqueadores de receptores de la angiotensina, suprimen el circuito de retroinhibición, lo cual trae aparejado un aumento colateral de la concentración plasmática de renina. Este aumento, si ocurre durante un tratamiento con inhibidores de la ECA y bloqueadores de receptores de la angiotensina, se acompaña de una elevación de los niveles de actividad de la renina plasmática (ARP). Por otro lado, la ARP elevada se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular en pacientes normotensos e hipertensos. El tratamiento de pacientes hipertensos con aliskiren reduce la ARP. En los ensayos clínicos, las disminuciones de la ARP fueron de entre el 50 y el 80% y se han observado reducciones parecidas cuando el aliskiren se combinó con otros antihipertensivos, entre ellos, el valsartan. Como el aliskiren neutraliza los efectos del aumento de la ARP que se observa con el valsartan, la coadministración de la asociación ofrece el beneficio potencial a largo plazo de reducir la ARP, además de una mayor disminución clínicamente significativa de la tensión arterial en comparación con las monoterapias respectivas.

### Hipertensión

#### Rasival®

En el programa de desarrollo clínico de Rasival® se trató a un total de 3520 pacientes, de los cuales 1225 recibieron la asociación de aliskiren y valsartan. Se efectuaron 3 estudios comparativos con placebo y tratamiento activo para demostrar la eficacia y la seguridad de Rasival®, así como un estudio a largo plazo para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de este medicamento. Todos los estudios fueron multicéntricos, multinacionales e incluyeron una proporción considerable de pacientes ancianos, pacientes diabéticos y pacientes con obesidad. Rasival® produjo un efecto antihipertensivo similar en los pacientes con o sin diabetes u obesidad, en los pacientes mayores o menores de 65 años de edad y en los varones y las mujeres.

Dicho efecto antihipertensivo se alcanzó en un plazo de 2 semanas.

En los estudios de seguimiento a largo plazo (sin grupos de comparación que recibieran placebo), el efecto de la asociación de aliskiren y valsartan se mantuvo durante más de 1 año.

Se efectuó un estudio de dosis, con diseño factorial, aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, en 4 grupos paralelos, durante 8 semanas y en 1797 pacientes para evaluar los efectos del aliskiren (150 mg y 300 mg) y del valsartan (160 mg y 320 mg), solos o asociados (150/160 mg; 300/320 mg). La dosis inicial de aliskiren fue de 150 mg y la de valsartan, 160 mg, y al cabo de 4 semanas se aumentó la dosis a 300 mg y 320 mg, respectivamente. Se determinó la tensión arterial mínima en posición sentada con un esfigmomanómetro al inicio y luego de 4 y 8 semanas. La reducción de la tensión arterial fue significativamente mayor con la asociación de aliskiren-valsartan comparado con los fármacos individuales (Tabla 1).

Tabla 1 Reducción (restada del placebo) de la tensión arterial mínima en posición sentada con la asociación de aliskiren-valsartan

Aliskiren, mg	mmHg	Valsartan, mg		
		0	160	320
	Variación media	4,6/4,1*	10,9/8,7	12,8/9,7
0	Variación media restada del placebo	--	5,6/3,9 <sup>p</sup>	8,2/5,6 <sup>p</sup>
	Variación media	10,7/7,5	15,3/10,5	--
150	Variación media restada del placebo	5,4/2,7 <sup>p</sup>	10,0/5,7 <sup>pav</sup>	--
	Variación media	13,0/9,0	--	17,2/12,2
300	Variación media restada del placebo	8,4/4,9 <sup>p</sup>	--	12,6/8,1 <sup>pav</sup>

\* La variación con el placebo es de 5,2/4,8 en la determinación de la semana 4, que es la que se usó en los grupos que recibieron aliskiren (150 mg) o valsartan (160 mg).

<sup>p</sup>  $p < 0,05$  frente al placebo, según el ANCOVA correspondiente a la comparación por pares.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  frente a la monoterapia respectiva con aliskiren, según el ANCOVA correspondiente a la comparación por pares.

<sup>v</sup>  $p < 0,05$  frente a la monoterapia respectiva con valsartan, según el ANCOVA correspondiente a la comparación por pares.

En este estudio también se evaluó la seguridad y la eficacia de Rasival® como tratamiento inicial. La probabilidad de lograr una determinada tensión diastólica o sistólica fue mayor con Rasival® que con cualquiera de las monoterapias. Si no fuera probable regular la tensión arterial con un solo fármaco, se puede iniciar el tratamiento con Rasival® a fin de alcanzar la tensión arterial deseada antes de lo que se conseguiría con la monoterapia.

En este estudio se determinaron asimismo importantes biomarcadores, como la concentración plasmática de renina, la ARP y la aldosterona sérica. El análisis de las medias geométricas reveló un aumento de la concentración de renina desde el inicio hasta el final del estudio en todos los grupos de tratamiento activo (la variación desde el inicio con el placebo fue mínima). Dicho análisis evidenció un aumento desde el inicio hasta el final del estudio de las cifras de ARP en los grupos del placebo y del valsartan y una disminución de dichas cifras en los grupos del aliskiren y del aliskiren-valsartan. El tratamiento con aliskiren-valsartan redujo la ARP, pese a los aumentos



observados en el grupo de valsartan debidos al incremento reactivo de la concentración de renina.

Las medias geométricas de las concentraciones de aldosterona aumentaron levemente en el grupo del placebo y disminuyeron en los grupos de aliskiren, valsartan y aliskiren-valsartan con respecto a los valores iniciales. La mayor reducción se observó con la asociación de aliskiren-valsartan, cuyos efectos tendían a ser aditivos (Tabla 2).

Tabla 2 Variación de los biomarcadores plasmáticos con respecto al inicio

Tratamiento	Variación de la CRP desde el inicio		Variación de la ARP desde el inicio		Variación de la aldosterona desde el inicio	
	MG	%*	MG	%*	MG	%*
Placebo	1,190	19,0	1,182	18,2	1,073	7,3
Aliskiren (300 mg)	5,682	468,2	0,274	-72,6	0,941	-5,9
Valsartan (320 mg)	2,378	137,8	2,596	159,6	0,748	-25,2
Aliskiren-valsartan (300/320 mg)	10,115	911,5	0,561	-43,9	0,695	-30,5

MG = La variación de la media geométrica desde el inicio se definió como la media geométrica a la semana 8/inicio.  
\*%=(MG-1)x100

El efecto de Rasival® sobre la ARP y la aldosterona proporciona indicios adicionales de los posibles beneficios a largo plazo de la asociación.

#### Aliskiren

El aliskiren reduce, de forma prolongada y dependiente de la dosis, la tensión arterial sistólica y diastólica de los pacientes hipertensos. La administración de aliskiren en dosis de 150 y 300 mg una sola vez al día redujo eficazmente la tensión arterial durante todo el intervalo de administración de 24 horas (el beneficio se mantuvo hasta las primeras horas de la mañana), con un cociente (porcentual) medio del 98% entre las cifras de tensión diastólica registradas en el máximo y el mínimo con la dosis de 300 mg. Al cabo de dos semanas se apreció entre el 85% y el 90% del máximo efecto hipotensor. Dicho efecto se mantuvo en los pacientes tratados durante más de un año, como lo reveló la diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo cuatro semanas después de la retirada aleatorizada. Al cesar el tratamiento, las cifras de tensión arterial revirtieron progresivamente hasta su valor inicial en el curso de algunas semanas, sin efectos de rebote en la tensión arterial ni en la APR.

No ha habido indicios de hipotensión tras la administración de la primera dosis, ni efectos sobre la frecuencia del pulso en los pacientes de los ensayos comparativos. Rara vez la hipotensión fue excesiva (0,1%) en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con aliskiren. Tampoco fue frecuente (<1%) en las politerapias con aliskiren y otros antihipertensivos.

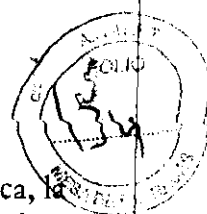
La eficacia hipotensora de aliskiren es comparable a la de otros antihipertensivos de la clase de los IECA, los BRA y los BCC.

Los efectos antihipertensivos de aliskiren son independientes de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el origen étnico.

#### Valsartan

La administración de valsartan a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin alterar la frecuencia del pulso.





En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensiva se manifiesta en un plazo de dos horas, y se logra la máxima reducción de la tensión arterial en 4 a 6 horas. El efecto antihipertensivo persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El valsartan proporciona una reducción adicional y significativa de la tensión arterial cuando se administra con hidroclorotiazida.

La suspensión brusca del valsartan no se ha asociado con hipertensión de rebote u otros acontecimientos clínicos adversos.

En los estudios de dosis múltiples en pacientes hipertensos, el valsartan no ejerció efectos notables sobre el colesterol total, los triglicéridos en ayunas, la glucosa sérica en ayunas ni el ácido úrico.

El valsartan no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradisinina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de potenciación de la bradisinina o de la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos comparativos de valsartan con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente ( $p < 0,05$ ) menor en los pacientes tratados con valsartan que en los que recibieron el inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con inhibidores de la ECA, solo padeció tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartan y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un inhibidor de la ECA ( $p < 0,05$ ). El valsartan no se fija ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

#### Propiedades farmacocinéticas

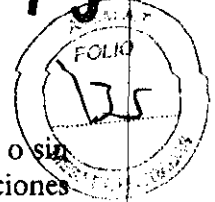
##### Rasival®

Luego de la administración oral de los comprimidos de Rasival®, la concentración plasmática máxima de aliskiren se alcanza en 1 hora y la de valsartan en 3 horas (mediana de valores). Las vidas media de aliskiren y de valsartan son de 34 y 12 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de aliskiren y de valsartan en los comprimidos de Rasival® son idénticos a los que se lograrían si ambos fármacos se administraran en comprimidos independientes.

En un estudio sobre los efectos de una dieta cetógena con Rasival®, el AUC y la  $C_{máx}$  del aliskiren disminuyeron en un 76% y un 88%, respectivamente, con respecto a las condiciones de ayuno, a juzgar por los cocientes de las medias geométricas. Los  $T_{máx}$  medianos de ambos tratamientos fueron similares. Los alimentos no alteran las cifras de AUC,  $C_{máx}$  y  $T_{máx}$  de valsartan, lo cual indica que las tasas de absorción son idénticas con ambos tratamientos. En los ensayos clínicos, que han demostrado la eficacia de Rasival®, el medicamento se administró con independencia del horario de la comida.

##### Aliskiren

Las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan entre una 1 y 3 horas después de la absorción oral. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es de 2,6%. Los alimentos reducen la  $C_{máx}$  y la exposición (AUC), pero ejercen un efecto



mínimo en la farmacodinamia, de modo que el aliskiren puede administrarse con o sin alimentos. Con la administración única diaria se alcanzan las concentraciones plasmáticas estacionarias en un plazo de 5 a 7 días; dichas concentraciones prácticamente duplican la concentración obtenida con la dosis inicial.

Luego de la administración oral, el aliskiren se distribuye uniformemente dentro del organismo. Cuando el aliskiren se administra por vía intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estacionario es de unos 135 litros, lo cual indica que el fármaco se disemina ampliamente por el espacio extravascular. La unión del aliskiren con proteínas plasmáticas es moderada (47% a 51%) e independiente de la concentración.

La vida media de eliminación es de unas 40 horas en promedio (varía entre 34 y 41 horas). El aliskiren se elimina principalmente como compuesto inalterado en las heces (91%). Se metaboliza cerca del 1,4% de la dosis oral total. La CYP3A4 es la enzima responsable de dicho metabolismo. Tras la administración oral se recupera en la orina cerca del 0,6% de la dosis, y luego de la administración intravenosa, la depuración (*clearance*) plasmática media es aproximadamente igual a 9 L/h.

Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y la exposición (AUC) del aliskiren aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el intervalo de 75 a 600 mg.

#### Valsartan

La absorción de valsartan tras su administración oral es rápida, aunque la cantidad absorbida es muy variable. La biodisponibilidad absoluta media de valsartan es del 23%. La cinética de eliminación del fármaco es multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1$  hora y  $t_{1/2\beta}$  de unas 9 horas).

El valsartan se une extensamente a proteínas séricas (94-97%), sobre todo a la albúmina. El volumen de distribución en el estado estacionario es pequeño (aprox. 17 litros).

Cuando el valsartan se administra con alimentos, el área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas de valsartan disminuye en un 48%, pero aproximadamente 8 horas después de la administración las concentraciones plasmáticas del fármaco son similares en los grupos en ayuno y sin ayuno. Además, dicha disminución del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que valsartan puede administrarse con o sin alimentos.

La depuración plasmática es relativamente lenta (cerca de 2 L/h) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (de unos 30 L/h). El 70% de la dosis absorbida de valsartan se excreta en las heces y el 30% en la orina, principalmente en forma de compuesto inalterado.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, el tiempo medio hasta la concentración máxima y la vida media de eliminación de valsartan son similares a los observados en los voluntarios sanos. Las cifras de AUC y de  $C_{m\acute{a}x}$  de valsartan aumentan de forma prácticamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis clínicas (de 40 a 160 mg dos veces al día). El factor de acumulación medio es aproximadamente igual a 1,7. Luego de la administración oral, la depuración aparente de valsartan es aproximadamente igual a 4,5 L/h. La edad no afecta a la depuración aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.



La farmacocinética del valsartan es lineal en el intervalo de dosis probadas. No se aprecian cambios en la cinética del valsartan con la administración repetida, y la acumulación es pequeña cuando se administra una vez al día. Las concentraciones plasmáticas son similares en ambos sexos.

#### Características en los pacientes

##### Poblaciones especiales

No se ha investigado la farmacocinética de Rasival® en pacientes menores de 18 años de edad.

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos de Rasival® en pacientes de edad avanzada. La exposición al aliskiren y valsartan (AUC) es mayor en los pacientes ancianos. No es necesario ajustar la dosis inicial en estos pacientes.

No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debido a la raza con Rasival®. Las diferencias farmacocinéticas entre personas de raza negra, blanca o amarilla (japoneses) son mínimas con el aliskiren.

No es necesario ajustar la posología inicial de Rasival® en los pacientes con deficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado Rasival® en los pacientes con deficiencia renal grave (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

La farmacocinética de aliskiren no se ve considerablemente afectada en los pacientes con hepatopatía leve o moderada y no es necesario ajustar la dosis de valsartan en los pacientes con insuficiencia hepática de origen no biliar y sin colestasis. Por consiguiente, no se requiere un ajuste inicial de la dosis de Rasival® en los pacientes con deficiencia hepática entre leve y moderada. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática grave (ver "ADVERTENCIAS").

#### Datos sobre toxicidad preclínica

##### Rasival®

No se han efectuado estudios de carcinogenicidad, mutagenia o fecundidad con Rasival®, pues se dispone de los estudios correspondientes del aliskiren y valsartan. Rasival® fue generalmente bien tolerado en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas de duración. Los hallazgos se atribuyeron principalmente a los efectos farmacológicos extremos de cada componente.

##### Aliskiren

Los estudios de seguridad farmacológica efectuados con el aliskiren no revelaron efectos adversos en las funciones del sistema nervioso central, respiratorio o cardiovascular. Las observaciones realizadas durante los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales concuerdan con el conocido potencial de irritación local o los efectos farmacológicos previstos del aliskiren. No se detectaron signos de potencial cancerígeno del aliskiren en un estudio de dos años de duración realizado en ratas y en otro de seis meses de duración con ratones transgénicos. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego descritos en ratas con dosis de 1500 mg/Kg/día no fueron estadísticamente significativos. El aliskiren careció de poder mutágeno, toxicidad embriofetal o poder teratógeno. La fecundidad y el desarrollo prenatal y postnatal no se vieron afectados en las ratas.

##### Valsartan

En diversos estudios de toxicidad preclínica con especies animales diferentes no hubo indicios de toxicidad general o en órganos específicos, fuera de la toxicidad fetal



hallada en conejos. Las crías de rata a las que se administraron 600 mg/Kg de fármaco en el último trimestre y durante la lactancia presentaban una tasa de supervivencia levemente inferior y un ligero retraso del desarrollo. Los principales hallazgos preclínicos de toxicidad se atribuyen a la acción farmacológica del compuesto y no se ha demostrado que revistan importancia clínica.

No se encontraron indicios de potencial mutágeno, clastógeno o cancerígeno en ratones y ratas.

## **POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

### **Posología**

La dosis recomendada de Rasival® es un comprimido por día. Rasival® debe administrarse por vía oral.

Rasival® se puede administrar con o sin alimentos.

El efecto antihipertensivo se manifiesta esencialmente en dos semanas y el efecto máximo se observa por lo general en un plazo de 4 semanas. Si al cabo de 2 ó 4 semanas de tratamiento la tensión arterial permanece desregulada, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 300 mg de aliskiren y 320 mg de valsartan. La posología debe individualizarse y adaptarse según la respuesta clínica del paciente.

Con independencia de la dosis del fármaco individual, los pacientes que reciban Rasival® en lugar de una monoterapia experimentarán mayores disminuciones de la tensión arterial con la asociación.

### **Población destinataria en general**

#### ***Tratamiento inicial***

En el tratamiento inicial del paciente hipertenso cuya tensión arterial no pueda regularse con un solo fármaco, la dosis inicial usualmente recomendada es de 150/160 mg una vez al día. Es posible aumentar la dosis hasta un máximo de 300/320 mg una vez al día.

#### **Pacientes cuya tensión arterial no se regula adecuadamente en monoterapia**

Si la tensión arterial del paciente no logra regularse con aliskiren o valsartan (ni con otro bloqueador de receptores de angiotensina), se puede administrar la asociación de Rasival® en reemplazo del monofármaco.

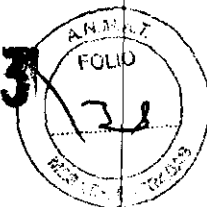
#### **Pacientes cuya tensión arterial se regula adecuadamente con aliskiren y valsartan en comprimidos independientes**

Por comodidad, los pacientes que ya estén recibiendo aliskiren y valsartan en comprimidos independientes pueden utilizar en su reemplazo los comprimidos de Rasival® que contengan dosis idénticas de ambos fármacos.

### **Poblaciones especiales**

#### **Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se debe tener cuidado a la hora de administrar Rasival® a pacientes con disfunción renal moderada, pues se tiene escasa experiencia clínica en dichos pacientes. No se dispone de datos en pacientes con disfunción renal grave. Por consiguiente, se debe obrar con prudencia a la hora de administrar Rasival® a pacientes con tal disfunción (ver "ADVERTENCIAS").



### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática grave (ver "ADVERTENCIAS").

### **Pacientes pediátricos**

No se ha establecido la inocuidad ni la eficacia de Rasival® en los niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Rasival® en esta población.

### **Pacientes geriátricos**

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes ancianos.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad comprobada al aliskiren, el valsartan o a cualquiera de los excipientes.

El valsartan está contraindicado durante el embarazo, de modo que Rasival® también lo está (ver "Embarazo y Lactancia").

## **ADVERTENCIAS**

### **Hiponatremia o hipovolemia**

Los pacientes cuyo sistema renino-angiotensínico (SRAA) está activado, como pueden ser aquellos con acentuada hipovolemia o hiponatremia (por ejemplo, si reciben dosis elevadas de diuréticos), pueden padecer hipotensión sintomática. La volemia o hiponatremia debe corregirse antes de administrar Rasival®, o bien se ha de iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica. Rara vez (<0,5%) se ha observado hipotensión sintomática en los pacientes con hipertensión no complicada que recibieron Rasival® en los ensayos comparativos.

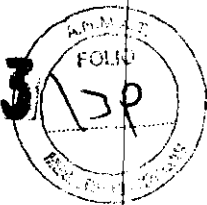
### **Alteraciones de electrolitos séricos**

El aliskiren y el valsartan actúan en el sistema renino-angiotensínico (SRAA). La experiencia de uso de otras sustancias que afectan el SRAA indica que es posible que aumente la concentración sérica de potasio. Como se hace normalmente en el ejercicio de la medicina, se aconseja la determinación periódica de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios electrolíticos, especialmente en los pacientes propensos a la hiperpotasemia, como los que padecen de disfunción renal.

Se recomienda precaución cuando se coadministran suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones de potasio.

### **Insuficiencia renal**

No se ha estudiado Rasival® en pacientes hipertensos afectados de disfunción renal grave (filtración glomerular estimada <30 mL/min) o con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vascularrenal, y solo se dispone de escasos datos en pacientes con disfunción renal moderada (30 mL/min <filtración glomerular estimada < 60 mL/min). Como no se dispone de información, se ha de tener cuidado a la hora de administrar Rasival® a pacientes con disfunción renal grave.



### Estenosis de la arteria renal

No se dispone de datos sobre el uso de Rasival® en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en un único riñón. Otros fármacos que afectan el SRAA pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, de modo que es necesario obrar con prudencia en estos pacientes.

### Insuficiencia hepática

#### Valsartan

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, como la mayor parte de valsartan se elimina inalterado en la bilis y dado que la depuración de valsartan es menor en los pacientes con trastornos obstructivos biliares (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES"), se debe tener un cuidado especial al administrar valsartan a estos pacientes.

### Insuficiencia cardíaca y post infarto de miocardio

#### Valsartan

En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del SRAA, el tratamiento con inhibidores de la ECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina ha provocado oliguria o azoemia progresiva, así como (raras veces) insuficiencia renal aguda o la muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente una prueba de la función renal.

### Uso simultáneo con la ciclosporina A

No se recomienda la administración simultánea de Rasival® con ciclosporina, que es un inhibidor potente de la glucoproteína P (ver "Interacciones").

## PRECAUCIONES

### Interacciones

#### Rasival®

La coadministración del aliskiren y valsartan a voluntarios sanos no reveló interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas importantes entre ambos fármacos. No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con Rasival® y otros medicamentos. A continuación se detallan los estudios efectuados con el aliskiren y el valsartan.

#### Aliskiren

El aliskiren tiene una escasa capacidad para interactuar con otros medicamentos.

Se han efectuado estudios farmacocinéticos clínicos con los siguientes fármacos sin que ocurriesen interacciones: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato de isosorbida, irbesartán, digoxina, ramipril e hidroclorotiazida. La administración de aliskiren con valsartan, metformina, amlodipina o cimetidina afectó la  $C_{máx}$  o el AUC de aliskiren entre un 20% y un 30% (se observó una disminución del 28% con valsartan o metformina o un aumento del 29% y el 19% con amlodipina y cimetidina, respectivamente). La coadministración de aliskiren no ejerció efecto significativo alguno sobre la farmacocinética de

37



atorvastatina, valsartan, metformina o amlodipina. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren ni de dicha comedicación.

#### **Interacciones con el CYP 450**

El aliskiren no inhibe las isoformas del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A), ni tampoco induce la CYP3A4. Las enzimas del citocromo P450 metabolizan mínimamente el aliskiren, de modo que no cabe esperar que el aliskiren altere la exposición sistémica de los inhibidores, inductores o sustratos de dichas enzimas.

#### **Interacciones con la glucoproteína P (Pgp)**

Los estudios preclínicos han revelado que la MDR1/Mdr1a/1b (Pgp) es el principal sistema de expulsión involucrado en la absorción y el destino de aliskiren. El potencial de interacciones farmacológicas en el sitio de la Pgp probablemente dependerá del grado de inhibición de dicho transportador.

#### **Sustratos o inhibidores leves o moderados de la Pgp**

No se han observado interacciones importantes con el atenolol, la digoxina, el amlodipina o la cimetidina.

#### **Inhibidores potentes de la Pgp**

Cuando el aliskiren (300 mg) se coadministra con atorvastatina (80 mg), el AUC y la  $C_{máx}$  estacionarias de aliskiren aumentan en un 50%. La administración de ketoconazol (200 mg) con aliskiren (300 mg) aumenta en un 80% las concentraciones plasmáticas de aliskiren (AUC y  $C_{máx}$ ). Los estudios preclínicos indicaron que la coadministración de ketoconazol y aliskiren potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y reduce la excreción biliar. En presencia de atorvastatina o ketoconazol, se prevé que las concentraciones plasmáticas de aliskiren permanecerán dentro del intervalo de valores que cabría esperar si se duplicara la dosis de aliskiren; en los ensayos clínicos comparativos, se han tolerado bien dosis de aliskiren de hasta 600 mg, que es el doble de la dosis terapéutica máxima recomendada. Así pues, no es preciso ajustar la dosis de aliskiren.

#### **Inhibidores muy potentes de la Pgp**

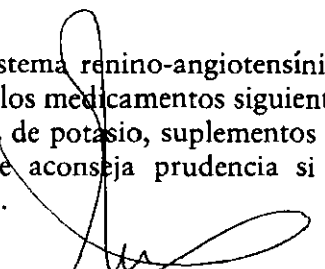
Un estudio de interacciones farmacológicas tras dosis únicas efectuado en sujetos sanos ha demostrado que la ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta 2,5 veces más la  $C_{máx}$  de aliskiren (75 mg) y quintuplica el AUC de este fármaco. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de ambos fármacos (ver "ADVERTENCIAS").

#### **Furosemida**

La administración de aliskiren con furosemida reduce el AUC y la  $C_{máx}$  de furosemida en un 28 y un 49%, respectivamente. Por consiguiente, se recomienda vigilar los efectos cuando se instaure o se adapte el tratamiento con furosemida a fin de evitar la posible infrautilización en situaciones clínicas de hipervolemia.

#### **Potasio y diuréticos ahorradores de potasio**

La experiencia de uso de otros fármacos que afectan el sistema renino-angiotensínico indica que la administración concomitante de aliskiren con los medicamentos siguientes puede incrementar el potasio sérico: diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio. Se aconseja prudencia si la comedicación se considera necesaria (ver "ADVERTENCIAS").

  
Novartis Argentina S.A.  
Fárm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



## Valsartan

No se han hallado interacciones farmacológicas clínicamente importantes. En los ensayos clínicos se estudiaron compuestos como la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipina y la glibenclamida.

El valsartan no es metabolizado extensamente, de modo que no se prevén interacciones farmacológicas clínicamente importantes con este fármaco en forma de inducción metabólica o de inhibición del sistema del citocromo P450. Una proporción considerable de valsartan se une a proteínas plasmáticas, pero los estudios *in vitro* no han revelado interacciones con otras moléculas que también se unen extensamente a proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

El uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio puede aumentar el potasio sérico y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la creatinina sérica. Se aconseja prudencia si la medicación se considera necesaria.

## Embarazo y Lactancia

### Embarazo

Rasival® contiene tanto aliskiren (un inhibidor directo de la renina) como valsartan (un bloqueador de los receptores de angiotensina II). No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Rasival® en el embarazo.

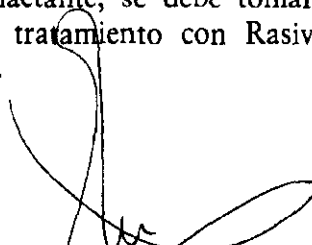
Otras sustancias que actúan directamente en el sistema renino-angiotensínico se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte neonatal. En análisis retrospectivos, se ha visto que el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre conlleva un riesgo de malformaciones congénitas. Ha habido casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando las gestantes tomaron valsartan por error.

Como otros fármacos que actúan directamente en el SRAA, no debe usarse aliskiren ni valsartan durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"), ni en mujeres que tengan planificado quedar embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban sustancias activas en el SRAA deben advertir a las mujeres en edad de procrear acerca del riesgo que comportan dichas sustancias durante el embarazo.

Como no se han realizado estudios clínicos específicos con esta asociación, Rasival® está contraindicado durante el embarazo o en mujeres que tengan planificado quedar embarazadas.

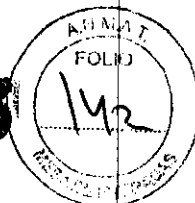
### Lactancia

No se sabe si el aliskiren y el valsartan pasan a la leche humana. Ambos son segregados en la leche de las ratas lactantes; no obstante, las concentraciones de fármaco en la leche animal pueden no ser un fiel reflejo de las concentraciones de fármaco en la leche humana. Ante la posibilidad de efectos adversos en el lactante, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de suspender el tratamiento con Rasival® teniendo presente la importancia de Rasival® para la madre.



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576  
Gr. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada





## REACCIONES ADVERSAS

### Rasival®

Se ha evaluado la inocuidad de Rasival® en más de 1200 pacientes, en 316 de ellos durante un año o más. La frecuencia de acontecimientos adversos no depende del sexo, la edad, el índice de masa corporal, la raza o el origen étnico del paciente. Se han tolerado bien dosis de hasta 300 mg/320 mg de Rasival®, con una incidencia general de acontecimientos adversos similar a la del placebo. Los acontecimientos adversos son generalmente de naturaleza leve y transitoria. Ha habido interrupciones del tratamiento debido a acontecimientos clínicos adversos (como la hipertensión desregulada) en el 1,4% de los pacientes tratados con Rasival® y en el 2,7% de los pacientes que recibieron el placebo.

La única reacción adversa atribuible a Rasival® es la hiperpotasemia (según los análisis de laboratorio), que fue un acontecimiento frecuente en los ensayos clínicos comparativos (frecuencia  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). El porcentaje de pacientes hipertensos que padecieron hiperpotasemia (potasio sérico  $> 5,5$  mEq/L) fue de 3,4% con Rasival®, 1,0% con el aliskiren, 1,2% con el valsartan y 2,1% con el placebo. Prácticamente en todos los pacientes, la concentración sérica de potasio no superaba los 6 mEq/L y los acontecimientos fueron transitorios y revirtieron sin necesidad de interrumpir la terapia. En los estudios sin ciego de un año de duración, la frecuencia de hiperpotasemia fue baja (1,0%).

### Otros acontecimientos adversos que pueden ocurrir con los fármacos individuales

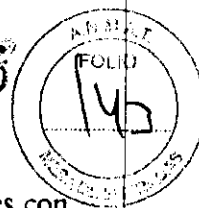
Pueden manifestarse con Rasival® las mismas reacciones adversas ya descritas con alguno de los fármacos individuales, incluso si no se han observado en los ensayos clínicos.

### Aliskiren

El tratamiento con aliskiren ha sido bien tolerado; la frecuencia general de acontecimientos adversos con dosis de hasta 300 mg fue similar a la del placebo. Los acontecimientos adversos son generalmente leves y pasajeros y solo en ocasiones han exigido la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea. También se han descrito exantemas y angioedemas con el aliskiren. No obstante, en los ensayos clínicos comparativos, los casos de angioedema observados con el aliskiren eran comparables a los del placebo o la hidroclorotiazida. Ante la aparición de signos indicativos de reacción alérgica (especialmente la dificultad para respirar o ingerir o la hinchazón de rostro, extremidades, ojos, labios o lengua) los pacientes deben suspender el tratamiento y consultar al médico. La incidencia de tos fue semejante en los pacientes tratados con placebo o con aliskiren (0,6% y 0,9%, respectivamente).

### Hemoglobina y hematocrito

Se han observado disminuciones leves de la hemoglobina y el hematocrito (una reducción media aproximadamente igual a 0,05 mmol/L y de 0,16% en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento a causa de anemia. Este efecto también se observó con otros agentes que actúan en el SRAA, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina.



**Potasio sérico**

Los aumentos del potasio sérico han sido pequeños e infrecuentes en los pacientes con hipertensión arterial esencial tratados solamente con aliskiren (0,9% frente al 0,6% con el placebo). No obstante, en un estudio en el que el aliskiren se utilizó asociado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en personas diabéticas, los aumentos del potasio sérico fueron más frecuentes (del 5,5%). Por lo tanto, al igual de lo que sucede con cualquier fármaco que actúa sobre el sistema renino-angiotensínico, conviene vigilar metódicamente los electrólitos y la función renal de las personas diabéticas tratadas con aliskiren.

**Valsartan**

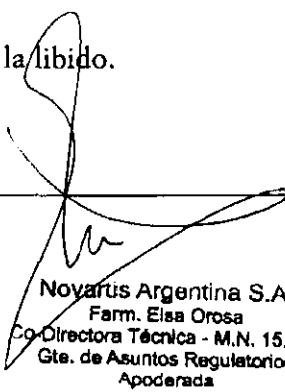
En los ensayos comparativos con placebo efectuados en pacientes hipertensos, el tratamiento con valsartan produjo un aumento general de acontecimientos adversos comparable al del placebo.

La Tabla 3 recoge los acontecimientos adversos de los ensayos comparativos con placebo descritos en pacientes hipertensos que recibieron dosis diversas de valsartan (10 mg a 320 mg) durante un período de hasta 12 semanas. Ninguno de los acontecimientos adversos parecía estar relacionado con la dosis o la duración del tratamiento, y tampoco se observó una asociación entre la frecuencia de acontecimientos adversos y el sexo, la edad o la raza del paciente. La Tabla 1 incluye todos los acontecimientos adversos descritos con una incidencia del 1 % o superior en los grupos tratados con valsartan de los ensayos clínicos comparativos con placebo, con independencia de su relación causal con el medicamento investigado. La tabla incluye asimismo las reacciones adversas comunicadas en pacientes hipertensos con posterioridad a la aprobación del medicamento.

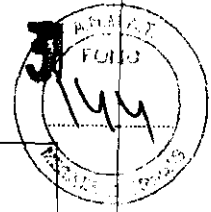
Según su frecuencia se clasifican en: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *infrecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *raras* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); *muy raras* ( $< 1/10000$ ).

**Tabla 3**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Frecuente</i>	Infecciones víricas.
<i>Infrecuente</i>	Infección de vías respiratorias superiores,
<i>Muy raro</i>	faringitis, sinusitis. Rinitis.
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	
<i>Frecuente</i>	Neutrocitopenia.
<i>Muy raro</i>	Trombocitopenia.
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
<i>Muy raro</i>	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Infrecuente</i>	Insomnio, disminución de la libido.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Raro</i>	Mareo.
<i>Muy raro</i>	Cefalea.



Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.576  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

**Trastornos del oído y el laberinto***Infrecuente* Vértigo**Trastornos cardíacos***Muy raro* Vasculitis.**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino***Infrecuente* Tos**Trastornos gastrointestinales***Infrecuente* Diarrea, dolor abdominal*Muy raro* Náuseas.**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***Muy raro* Angioedema, exantema, prurito.**Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo***Infrecuente* Dorsalgia.*Muy raro* Artralgia, mialgia.**Trastornos renales y urinarios***Muy raro* Disfunción renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal.**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración***Infrecuente* Cansancio, astenia, edema.

La información para la prescripción de valsartan da pormenores sobre los acontecimientos adversos y los resultados de laboratorio notificados con el uso de dicho fármaco en indicaciones distintas de la hipertensión.

**Resultados de laboratorio**

En algunas ocasiones, el valsartan puede asociarse con disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito. En los ensayos clínicos comparativos, el 0,8% y el 0,4% de los pacientes que recibieron valsartan experimentaron disminuciones significativas (>20%) del hematocrito y la hemoglobina, respectivamente. a título comparativo, solo el 0,1% de los pacientes que recibieron el placebo presentaron dichas disminuciones.

Se observó neutropenia en el 1,9% de los pacientes tratados con valsartan y en el 1,6% de los pacientes que recibieron un inhibidor de la ECA.

Asimismo en ensayos clínicos comparativos en pacientes hipertensos, hubo aumentos significativos de las cifras séricas de creatinina, potasio y bilirrubina total en el 0,8%, el 4,4% y el 6% de los pacientes tratados con valsartan, respectivamente, y en el 1,6%, el 6,4% y el 12,9% de los que recibieron un inhibidor de la ECA, respectivamente.

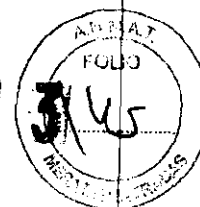
Las magnitudes de laboratorio no requieren una vigilancia especial en los pacientes con hipertensión esencial que reciben valsartan.

Se han descripto elevaciones esporádicas de las cifras de la función hepática en pacientes hipertensos tratados con valsartan.

**SOBREDOSIFICACION**

No se dispone de datos relacionados con sobredosis de Rasival® en los seres humanos.

3713



### Aliskiren

Se tienen escasos antecedentes de sobredosis en los seres humanos. Habida cuenta de la actividad antihipertensiva del aliskiren, lo más probable es que una sobredosis del fármaco produzca hipotensión. En caso de hipotensión sintomática se ha de instaurar un tratamiento de apoyo.

### Valsartan

La sobredosis de valsartan puede causar una hipotensión pronunciada y ésta a su vez un estado de vigilia insuficiente, colapso circulatorio o shock. Si la ingestión es reciente, se debe inducir el vómito; de lo contrario, normalmente debe administrarse una infusión I.V. de solución salina isotónica.

No es probable que el valsartan se elimine por hemodiálisis.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

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

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

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar Rasival®.

Conserve este prospecto. Puede que necesite volver a leerlo.

Si tiene dudas, por favor, pregunte al médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico o farmacéutico.

## QUE ES RASIVAL® Y PARA QUE SE UTILIZA

### Qué es Rasival®

Este medicamento se denomina Rasival® y se presenta en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene dos principios activos, el aliskiren (150 ó 300 mg) y el valsartan (160 ó 320 mg). Ambos reducen la tensión arterial (hipertensión).

### Para qué se utiliza Rasival®

Rasival® se utiliza para el tratamiento de la tensión arterial alta. La tensión arterial alta exige un esfuerzo adicional al corazón y las arterias. Si la tensión arterial alta no recibe tratamiento, se pueden dañar varios órganos del cuerpo. Entre los órganos especialmente vulnerables a las lesiones que produce la hipertensión figuran el corazón, el cerebro, el riñón, los vasos sanguíneos y los ojos. La hipertensión puede provocar derrames cerebrales (accidentes cerebrovasculares), insuficiencias cardíacas, ataques al corazón (infartos de miocardio) o lesiones en las retinas de los ojos. La tensión arterial alta aumenta la probabilidad de que se produzcan infartos de miocardio. La reducción de la tensión arterial a su nivel normal reduce el riesgo de padecer dichos trastornos.



### Cómo funciona Rasival®

El aliskiren pertenece a una nueva clase de medicamentos conocidos como *inhibidores de la renina*, que ayudan a disminuir la tensión arterial alta. Los inhibidores de la renina reducen la cantidad de angiotensina II presente en el cuerpo. La angiotensina II hace que los vasos sanguíneos se constriñan y aumente la tensión arterial. La reducción de la cantidad de angiotensina II permite que se relajen los vasos sanguíneos y ello disminuye la tensión arterial.

El valsartan pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como *antagonistas de los receptores de la angiotensina II*, que ayudan a regular la tensión arterial alta. La angiotensina II produce una constricción de los vasos sanguíneos y ello a su vez aumenta la tensión arterial. El valsartan bloquea los efectos de la angiotensina II. Como resultado de este bloqueo, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

Si tiene alguna duda con respecto al modo de acción de Rasival® o desea saber el motivo de que le hayan prescrito este medicamento, pregunte al médico.

### ANTES DE TOMAR RASIVAL®

Siga minuciosamente las indicaciones que le ha dado el médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

#### No tome Rasival®

- Si usted es alérgico (hipersensible) al aliskiren, el valsartan o cualquiera de los componentes de Rasival® que figuran al final del prospecto.
- Si está embarazada o ha planificado estarlo.

En tales casos, no tome Rasival® y comuníquese al médico.

Si usted sospecha que es alérgico, acuda al médico en busca de consejo.

#### Tenga especial cuidado con Rasival®

- Si usted padece vómitos o diarrea o toma algún diurético (un medicamento que aumenta el volumen de orina).
- Si le han dicho que usted tiene una concentración sanguínea elevada de potasio. Es posible que el médico solicite análisis de sangre de forma periódica durante el tratamiento para vigilar las cifras de potasio.
- Si usted tiene un problema grave de riñón o un estrechamiento u obturación de las arterias que irrigan el riñón.
- Si sufre del hígado.
- Si toma ciclosporina (un medicamento que se utiliza en los trasplantes para evitar el rechazo del órgano trasplantado o en enfermedades como, por ejemplo, la artritis reumatoide o la dermatitis atópica).

Si usted se encuentra en cualquiera de las situaciones precedentes, dígaselo al médico antes de tomar Rasival®.

Si usted se siente desfallecer o experimenta mareos al principio del tratamiento con Rasival®, dígaselo al médico de inmediato.

#### Uso de otros medicamentos

Si usted toma o ha tomado recientemente otros medicamentos, aunque los haya comprado sin receta, dígaselo al médico o farmacéutico. Esos medicamentos pueden ser, concretamente:

- Medicamentos que reducen la tensión arterial, especialmente los diuréticos (pastillas para orinar);
- Diuréticos ahorradores de potasio (pastillas para orinar), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio.
- Ciclosporina (un medicamento que se utiliza en los trasplantes para evitar el rechazo del órgano trasplantado o en enfermedades como, por ejemplo, la artritis reumatoide o la dermatitis atópica).

**Utilización de Rasival® con alimentos y bebidas**

Rasival® se puede tomar con o sin alimentos.

**Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)**

Rasival® se puede administrar a personas de edad avanzada (a partir de los 65 años de edad).

**Niños y adolescentes (menores de 18 años)**

No se recomienda el uso de comprimidos de Rasival® en los pacientes menores de 18 años de edad.

**Embarazo y lactancia**

No tome Rasival® si usted está embarazada o ha planificado estarlo. El uso de medicamentos similares puede ocasionar graves daños al feto. Por consiguiente, es importante que usted consulte al médico de inmediato si piensa que está embarazada o prevé estarlo.

El médico le hablará de los posibles riesgos de tomar Rasival® durante el embarazo.

Tampoco es aconsejable tomar Rasival® durante la lactancia. Si usted amamanta, dígaselo al médico.

Consulte al médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

**Mujeres en edad de procrear**

No tome Rasival® si usted está embarazada o ha planificado estarlo (ver "Embarazo y Lactancia").

El médico le hablará de los posibles riesgos de tomar <Nombre comercial> durante el embarazo.

**COMO TOMAR RASIVAL®**

Siempre tome Rasival® exactamente como le ha indicado el médico. Si tiene dudas, consulte al médico o farmacéutico.

Los pacientes con tensión arterial alta no suelen advertir los signos de este problema. La mayoría no nota nada raro. Por eso, es muy importante que usted tome el medicamento exactamente como le ha indicado el médico o farmacéutico y que no falte a las citas con el médico, incluso si se siente bien.

Siga puntillosamente las indicaciones que le ha dado el médico. No sobrepase la dosis recomendada.

Rasival® es para uso oral únicamente.

37



### Cantidad de Rasival® que debe tomar

El médico le indicará el número exacto de comprimidos de Rasival® que usted debe tomar.

La dosis usual es un comprimido de Rasival® (150 mg/160 mg) o de Rasival® (300 mg/320 mg) una vez al día.

No modifique la dosis, ni suspenda el tratamiento sin consultar al médico.

Según cómo responda usted al tratamiento, dicho profesional podría indicarle una dosis mayor o menor.

### Horario de administración de Rasival®

La toma de Rasival® siempre a la misma hora le ayudará a recordar el horario de administración del medicamento.

### Forma de tomar Rasival®

Rasival® se puede tomar con o sin alimentos. Ingiera el comprimido con agua (1 vaso).

### Duración del tratamiento con Rasival®

Tome Rasival® como le indique el médico.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Rasival®, consulte al médico o farmacéutico.

### Si toma más Rasival® de lo prescripto

Si ha tomado accidentalmente muchos comprimidos de Rasival®, acuda al médico de inmediato. Es posible que necesite atención médica.

### Si se olvidó de tomar Rasival®

Conviene tomar el medicamento todos los días a la misma hora, preferentemente por la mañana. No obstante, si usted se olvidó de tomar una dosis del medicamento, tómela en cuanto se acuerde y luego tome la dosis siguiente en el horario habitual. Si casi ha llegado el momento de tomar la próxima dosis (por ejemplo, debe tomarla en dos o tres horas), pase por alto la dosis omitida y tome la dosis próxima en el horario habitual. No tome dos dosis al mismo tiempo (no tome dos comprimidos a la vez) para compensar el olvido.

### Si dejó de tomar Rasival®

La suspensión del tratamiento con Rasival® puede agravar su enfermedad. A menos que se lo pida el médico, no deje de tomar este medicamento.

### EFECTOS SECUNDARIOS POSIBLES

Como todos los medicamentos, Rasival® puede producir efectos secundarios (si bien no todas las personas los padecen).

Los efectos secundarios pueden ser:

*Frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.*

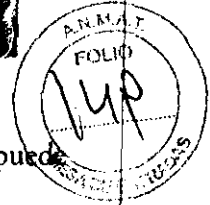
*Infrecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.*

*Raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.*

*Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes.*

Los efectos secundarios descritos en los estudios clínicos con pacientes tratados con Rasival® fueron:

Novartis Argentina S.A.  
Fórm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Dte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

**Frecuentes:**

- Elevada concentración de potasio en la sangre (que, en los casos graves, puede provocar espasmos musculares y arritmias cardíacas).

Se han descrito los siguientes efectos indeseados –potencialmente graves– con otros productos que contenían aliskiren o valsartan como único principio activo, pero estos efectos no se han observado con Rasival®:

**Frecuentes:**

- Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones.
- Diarrea.
- Infecciones víricas.

**Infrecuentes:**

- Erupciones cutáneas (exantemas).
- Infección de las vías respiratorias altas.
- Dolor de garganta y molestia al deglutir.
- Sinusitis.
- Alteración del sueño.
- Alteración de la libido.
- Sensación de vértigo.
- Tos.
- Dolor de espalda o de estómago.
- Cansancio.
- Debilidad.
- Hinchazón o acumulación de líquido.

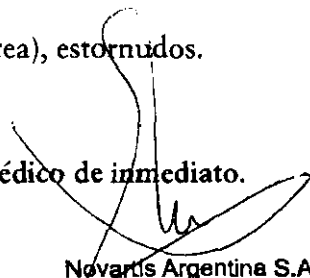
**Raros:**

- Hinchazón, principalmente del rostro o la garganta.
- Mareos.

**Muy raros:**

- Sangrado espontáneo o moretones (cardenales, hematomas), a veces por debajo de la piel, lo cual es una señal de una concentración sanguínea escasa de trombocitos.
- Erupción cutánea (exantema), picor (prurito), ronchas (urticaria), dificultad para respirar o deglutir, mareo, a veces acompañado de dolor de articulaciones, rigidez, fiebre y ganglios linfáticos de mayor tamaño (adenopatías).
- Erupción cutánea (exantema), manchas púrpuro-rojizas, fiebre, picor (prurito)
- Producción muy escasa de orina.
- Dolor en articulaciones.
- Dolor muscular.
- Picor (prurito).
- Congestión nasal o mucosidad nasal abundante (rinorrea), estornudos.
- Náusea.
- Dolor de cabeza (cefalea).

Si usted padece alguno de estos efectos, comuníquelo al médico de inmediato.

  
Novartis Argentina S.A.  
Fam. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



3713



## PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98 y 280 comprimidos recubiertos, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario".

## CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a más de 30°C. Proteger de la humedad.

*Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.*

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

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

## NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 11/03/2009



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

**DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS**

**EXPEDIENTE :** 1-0047-0000-016530-09-7

**ENCUADRE** 1.2.3.

**LABORATORIO:** NOVARTIS ARGENTINA S.A.

**PRODUCTO:** RASIVAL

**Acreditación de la Representación Legal**

No corresponde.

**Acreditación de Personería**

Mediante copia del poder obrante en esta Dirección.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

Certificado de PF emitido por la FDA, debidamente legalizado y envases (en fotocopia), aceptados por DEM (ver observación).

**Encuadre del trámite**

Art. 4º del decreto 150/92.

**Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.**

Intervino.

**Intervención del I.N.A.M.E.**

No interviene.

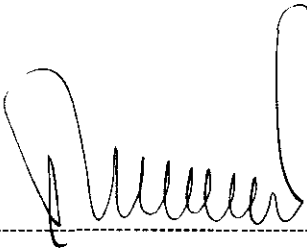
**Intervención del Departamento de Registro:**

Intervino.

**En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.**

No se aplica.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por los Artículos 4to. y 14to. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.



Firma y Sello

**DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS**

Buenos Aires, 17 de mayo de 2010

Dictamen n° 1622/10

**Dra. NORA ADELA DONATO**  
DIRECTORA  
Dirección de Asuntos Jurídicos  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-016530-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3713, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por NOVARTIS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: RASIVAL

Nombre/s genérico/s: ALISKIREN + VALSARTAN

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, Stein - SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350, OLIVOS, PROV. DE BUENOS AIRES.

7



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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: RASIVAL 300/320.

Clasificación ATC: C09DX02 .

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN; ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DEL PACIENTE HIPERTENSO CUANDO NO SEA POSIBLE REGULAR SU TENSION ARTERIAL CON UN SOLO FÁRMACO; ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CUYA TENSION ARTERIAL NO SE REGULA ADECUADAMENTE EN MONOTERAPIA; ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN PACIENTES QUE YA ESTAN RECIBIENDO DOSIS EQUIVALENTES DE ALISKIREN Y DE VALSARTAN EN COMPRIMIDOS INDEPENDIENTES.

Concentración/es: 320 MG de VALSARTAN, 300 MG de ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: VALSARTAN 320 MG, ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO) 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 20.50 MG, TALCO 2.002 MG, DIOXIDO DE TITANIO 2.679 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 19.992 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 305.25 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 24 MG, OXIDO DE

5  
A



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

HIERRO ROJO 0.242 MG, POLIETILENGLICOL 4000 2.002 MG, CROSPÓVIDONA 110 MG, ÓXIDO DE HIERRO NEGRO 0.022 MG, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 8.50 MG, INDIGOTINA 0.25 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PA/AL/PVC ALU + ALU.

Presentación: POR 7 10 14 15 20 28, 30 40 50 56 60 80, 84 90 98 Y 280 COMPRIMIDOS, EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 7 10 14 15 20 28, 30 40 50 56 60 80, 84 90 98 Y 280 COMPRIMIDOS, EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: NO CONSERVAR A MAS DE 30 °C; PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, Stein - SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350,



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

OLIVOS, PROV. DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: RASIVAL 150/160.

Clasificación ATC: C09DX02 .

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN; ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DEL PACIENTE HIPERTENSO CUANDO NO SEA POSIBLE REGULAR SU TENSION ARTERIAL CON UN SOLO FÁRMACO; ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CUYA TENSION ARTERIAL NO SE REGULA ADECUADAMENTE EN MONOTERAPIA; ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN PACIENTES QUE YA ESTAN RECIBIENDO DOSIS EQUIVALENTES DE ALISKIREN Y DE VALSARTAN EN COMPRIMIDOS INDEPENDIENTES.

Concentración/es: 160 MG de VALSARTAN, 150 MG de ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: VALSARTAN 160 MG, ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO) 150 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10.250 MG, TALCO 1.001 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.845 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.996 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 152.625 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 12 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.141 MG, POLIETILENGLICOL 4000 1.001 MG, CROSPVIDONA 55



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

MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.016 MG, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 4.250 MG,  
INDIGOTINA 0.125 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PA/AL/PVC ALU + ALU.

Presentación: POR 7 10 14 15 20 28, 30 40 50 56 60 80, 84 90 98 Y 280 COMPRIMIDOS,  
EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 7 10 14 15 20 28, 30 40 50 56 60 80, 84 90 98 Y 280  
COMPRIMIDOS, EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: NO CONSERVAR A MAS DE 30 °C; PROTEGER DE LA  
HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN  
AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, Stein -  
SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350,  
OLIVOS, PROV. DE BUENOS AIRES.

57  
v  
H



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

Se extiende a NOVARTIS ARGENTINA S.A. el Certificado N° 55642, en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 06 JUL 2010,  
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3713

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