



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

Disposición

Número: DI-2018-5073-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 18 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-013212-17-9

- ✓ VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013212-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

- ✓ Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HIPERVAL / VALSARTAN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALSARTAN 80 mg – 160 mg; aprobada por Certificado N° 53.712.

- ✓ Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

- ✓ Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HIPERVAL / VALSARTAN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALSARTAN 80 mg – 160 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-02530348-APN-DERM#ANMAT (rótulo 80 mg) – IF-2018-02530133-APN-DERM#ANMAT (rótulo 80 mg U.H.E.) – IF-2018-02529809-APN-DERM#ANMAT (rótulo 160 mg) – IF-2018-02529563-APN-DERM#ANMAT (rótulo 160 mg U.H.E.); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-02530524-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-02530858-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.712, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013212-17-9

Jfs

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.18 09:22:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.05.18 09:23:00 -0300



Labbratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



PROYECTO DE RÓTULO

HIPERVAL®
VALSARTÁN 80 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán	80,0 mg
Celulosa microcristalina PH 102	175,15 mg
Croscarmelosa sódica	8,10 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,70 mg
Opadry YS 1-7003 White (Dióxido de titanio, Hipromelosa, Polietilenglicol / Macrogol, Polisorbato 80)	9,8104 mg
Estearato de Magnesio	4,05 mg
Laca Amarillo Ocaso 35-0476	0,0434 mg
Laca Rojo Punzo E124	0,1462 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

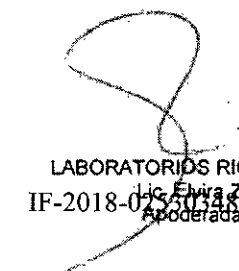
En su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

1


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02550348-APN-DERM#ANMAT
Enira Zini
Aprobada

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción
Social
Certificado N° 53.712


LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

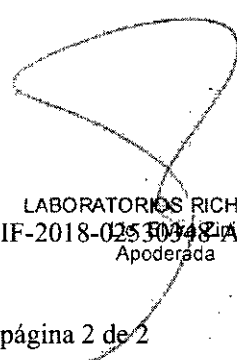
Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Donato, Zurlo & CÍA S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Fecha de la última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 28 y 56 comprimidos recubiertos.


LABORATORIOS RICHMOND
Earm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

2


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02530348-1 APN-DERM#ANMAT
Apoderada



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02530348-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: rotulo 80 mg 13212-17-9 Certif 53712

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 10:03:32 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 10:03:33 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO

**HIPERVAL®
VALSARTÁN 80 mg
Comprimidos recubiertos**

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán	80,0 mg
Celulosa microcristalina PH 102	175,15 mg
Croscarmelosa sódica	8,10 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,70 mg
Opadry YS 1-7003 White (Dióxido de titanio, Hipromelosa, Polietilenglicol / Macrogol, Polisorbato 80)	9,8104 mg
Estearato de Magnesio	4,05 mg
Laça Amarillo Ocaso 35-0476	0,0434 mg
Laca Rojo Punzo E124	0,1462 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

3


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02530197-1
Apoderada APN-DERM#ANMAT

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción
Social
Certificado N° 53.712**

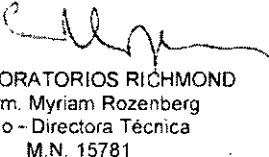
**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Donato, Zurlo & Cía S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.**

Fecha de la última revisión:/...../.....

**Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos
recubiertos.**



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

4



LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02550133-APN-DERM#ANMAT
Aporada



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02530133-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: rotulo 80 mg UHE 13212-17-9 Certif 53712

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.01.16 10:02:52 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.01.16 10:02:53 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO

HIPERVAL®
VALSARTÁN 160 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán	160,0 mg
Celulosa microcristalina PH 102	350,3 mg
Croscarmelosa sódica	16,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,4 mg
Opadry YS 1-7003 White (Dióxido de titanio, Hipromelosa, Polietilenglicol / Macrogol, Polisorbato 80)	19,71 mg
Estearato de Magnesio	8,1 mg
Laca Rojo Punzo E124	0,29 mg

POSOLOGÍA


Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.


PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M N 15781

5



LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02527809-1 APN-DERM#ANMAT
Apoderada

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción
Social
Certificado N° 53.712

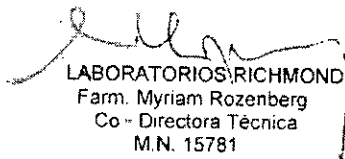
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

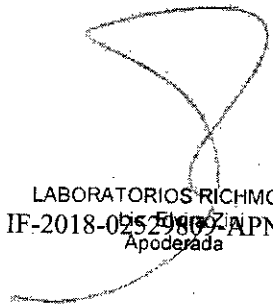
Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Donato, Zurlo & CÍA S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Fecha de la última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 28 y 56 comprimidos recubiertos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

6


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02529807-1-APN-DERM#ANMAT
Apoderada



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02529809-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: rotulo 160 mg 13212-17-9 Certif 53712

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 10:01:58 -0300

María Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 10:01:59 -0300



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



PROYECTO DE RÓTULO

HIPERVAL®
VALSARTÁN 160 mg
Comprimidos recubiertos

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán	160,0 mg
Celulosa microcristalina PH 102	350,3 mg
Croscarmelosa sódica	16,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,4 mg
Opadry YS 1-7003 White (Dióxido de titanio, Hipromelosa, Polietilenglicol / Macrogol, Polisorbato 80)	19,71 mg
Estearato de Magnesio	8,1 mg
Laca Rojo Punzo E124	0,29 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

7


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02529563-1 APN-DERM#ANMAT
Apoderada

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción
Social
Certificado N° 53.712**


**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.**

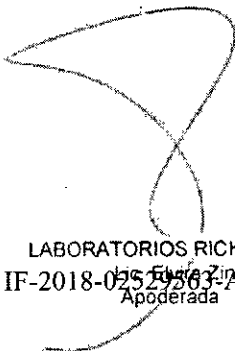
Fecha de la última revisión:/...../.....

**Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos
recubiertos, de uso hospitalario exclusivo.**



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myniam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

8



LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-0254363-APN-DERM#ANMAT
Apoderada



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02529563-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: rotulo 160 mg UHE 13212-17-9 Certif 53712

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 10:01:11 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 10:01:12 -03'00'



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



PROYECTO DE PROSPECTO

HIPERVAL®
VALSARTÁN 80 y 160 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento


FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:


Valsartán	80,0 mg
Celulosa microcristalina PH 102	175,15 mg
Croscarmelosa sódica	8,10 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,70 mg
Opadry YS 1-7003 White (Dióxido de titanio, Hipromelosa, Polietilenglicol / Macrogol, Polisorbato 80)	9,8104 mg
Estearato de Magnesio	4,05 mg
Laca Amarillo Ocaso 35-0476	0,0434 mg
Laca Rojo Punzo E124	0,1462 mg

Cada comprimido recubierto de 160 mg contiene:

Valsartán	160,0 mg
Celulosa microcristalina PH 102	350,3 mg
Croscarmelosa sódica	16,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,4 mg
Opadry YS 1-7003 White (Dióxido de titanio, Hipromelosa, Polietilenglicol / Macrogol, Polisorbato 80)	19,71 mg
Estearato de Magnesio	8,1 mg
Laca Rojo Punzo E124	0,29 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

9


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02510632-A-APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de receptores de Angiotensina II
Código ATC: C09CA03

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión

Valsartán está indicado para el tratamiento de la hipertensión, para disminuir la presión arterial. La disminución de la presión arterial reduce el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares fatales o no fatales, ataque cardíaco e infarto de miocardio, principalmente.


Estos beneficios han sido evaluados en ensayos controlados en drogas antihipertensivas de diferentes familias de fármacos antihipertensivos, incluyendo la familia a la cual pertenece el valsartán. No hay ensayos controlados que demuestren la disminución del riesgo con valsartán en pacientes hipertensos.

El control de la presión arterial debe ser parte de la gestión integral del riesgo cardiovascular, incluyendo, según corresponda, control lipídico, manejo de la diabetes, terapia antitrombótica, dejar de fumar, ejercicio, e ingesta de sodio limitada. Algunos pacientes requerirán más de una droga para lograr la presión arterial deseada.

Múltiples fármacos antihipertensivos, de diferentes clases farmacológicas y que actúan por diferentes mecanismos de acción han sido puestos a prueba en estudios aleatorizados controlados para ver si reducían la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y se pudo concluir que la reducción de la presión arterial, y no así otra propiedad de los fármacos, son ampliamente responsables por estos beneficios obtenidos.

El mayor y más consistente beneficio cardiovascular ha sido la reducción en el riesgo de accidente cerebrovascular, aunque se han visto de manera consistente reducciones en el riesgo de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular también.

La elevación de la presión sistólica o diastólica causa un aumento del riesgo cardiovascular, y el aumento del riesgo por mmHg es mayor a mayor presión arterial, por lo cual una pequeña reducción en la hipertensión severa puede proporcionar beneficios sustanciales.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

10


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02510524-1 APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



La reducción del riesgo relativo de la presión arterial es similar en poblaciones con variaciones del riesgo absoluto, por esto el beneficio absoluto es mayor en pacientes que son independientes del riesgo de hipertensión (Ej. pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y en este tipo de pacientes se espera beneficiarse de un tratamiento más agresivo a un objetivo de presión arterial baja.

Insuficiencia cardíaca

Valsartán está indicado para el tratamiento de insuficiencia cardíaca (NYHA Clase II-IV). En ensayos clínicos controlados, el valsartán redujo significativamente la hospitalización por insuficiencia cardíaca. No hay evidencia de una mejoría al coadministrar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Posinfarto de miocardio:

En pacientes clínicamente estables con insuficiencia ventricular izquierda o disfunción ventricular izquierda seguida a un infarto de miocardio, Valsartán está indicado para reducir la mortalidad cardiovascular.

Empleo en pediatría:

Valsartán está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en niños de entre 6 y 16 años.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica


Mecanismo de acción

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima ECA (quinasa II). La angiotensina II es el principal agente tensor del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en sus efectos se incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio.

El valsartán bloquea los efectos vasoconstrictores y la secreción por parte de la angiotensina II al bloquear selectivamente por su unión al receptor AT₁ de unión a angiotensina II en diferentes tejidos, como lo es la musculatura lisa vascular y las glándulas suprarrenales. Su acción entonces, es independiente de las rutas de síntesis de la angiotensina II.


LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

11


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02530524-1-APN-DERM#ANMAT
Apoderada.

página 3 dc 19

También existe en muchos tejidos el receptor AT₂, pero no se conocen efectos en la homeostasis de regulación cardiovascular mediados por estos receptores. El valsartán tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT₁ que por el AT₂ (hasta 20.000 veces mayor). Los niveles aumentados en sangre de la angiotensina II como resultado del bloqueo de los receptores AT₁ por el valsartán pueden estimular el receptor AT₂.

El principal metabolito del valsartán es constitutivamente inactivo respecto de su afinidad por el receptor AT₁ (diferencia de actividad de 200 veces) en comparación con el valsartán.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con inhibidores de ECA, que impide la biosíntesis de angiotensina II desde angiotensina I, es comúnmente usado en el tratamiento de la hipertensión. Los inhibidores de la ECA también inhiben la síntesis de bradicinina, reacción mediada por la misma enzima. Como el valsartán no inhibe la ECA (quinasa II), no afecta la respuesta a bradicinina.

No se conoce la relevancia clínica de esta diferencia en mecanismos de acción. El valsartán no se une o bloquea otros receptores ni hormonales, ni canales iónicos que se sepa sean importantes para la regulación cardiovascular.

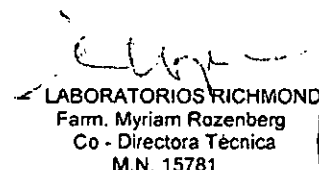
El bloqueo de los receptores a angiotensina II inhibe la retroalimentación negativa de la angiotensina II respecto de la liberación de renina, pero los niveles aumentados en plasma de renina y angiotensina II circulantes no compiten con el valsartán por la regulación de la presión arterial.

Farmacodinamia

El valsartán inhibe el efecto presor de las infusiones de angiotensina II. Una dosis oral de 80 mg inhibe el efecto presor cerca del 80% en su máximo de absorción con aproximadamente un 30% de efecto residual que persiste a las 24 horas. No hay información disponible respecto al uso de dosis mayores.

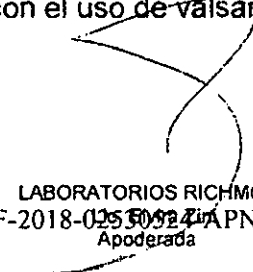
La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II eleva las concentraciones de renina en plasma 2 ó 3 veces, con el consecuente incremento de los niveles plasmáticos de angiotensina II en pacientes hipertensos. Se observaron niveles plasmáticos disminuidos de aldosterona en pacientes tratados con valsartán; no se observaron efectos significativos en los niveles plasmáticos de potasio.

En estudios a dosis múltiples con pacientes hipertensos que sufren de insuficiencia renal estable y en pacientes con hipertensión renovascular, no se vieron efectos significativos en la filtración glomerular, la fracción filtrada, el aclaramiento de creatinina o el flujo plasmático renal con el uso de valsartán.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

12



LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02550524-1 APN-DERM#ANMAT
Aporada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



En estudios a dosis múltiples con pacientes hipertensos, no se vieron efectos notables en los niveles de colesterol, triglicéridos en ayunas, glucosa en ayunas o de ácido úrico con el uso de valsartán.

Farmacocinética

Absorción

El pico de concentración máxima se alcanza a las 2-4 horas posterior a su administración. La biodisponibilidad absoluta promedio para Valsartán es del 23%. En su administración en forma de comprimidos recubiertos, la toma junto a una comida disminuye la absorción (medida como área bajo la curva-AUC) del valsartán en hasta un 40% y su concentración plasmática máxima (C_{max}) cerca del 50%.

Los valores de AUC y C_{max} para valsartán aumentan de manera aproximadamente lineal con el incremento de la dosis dentro del intervalo terapéutico. El valsartán no se acumula de manera significativa en plasma en administraciones a repetición.

Distribución

El valsartán tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (95%), principalmente albúmina.

Metabolismo y eliminación

La eliminación de la droga es en forma inalterada principalmente, con un porcentaje de metabolización del 20%. El metabolito primario, que se forma a partir del 9% de la dosis administrada, es el valeril 4-hidroxi valsartán. Estudios de metabolismo *in vitro*, realizados con enzimas recombinantes del sistema CYP 450 indican que la isoenzima responsable del metabolismo del valsartán a valeril 4-hidroxi valsartán es CYP2C9.

A concentraciones clínicas el valsartán no inhibe las isoenzimas CYP 450. Las drogas metabolizadas por CYP 450 no suelen interactuar con valsartán por su poco metabolismo.

Poblaciones especiales:

- **Pacientes geriátricos:**

Se observó una exposición sistémica 70% mayor y una vida media de eliminación un 35% más larga en pacientes geriátricos que en los participantes jóvenes; sin embargo, este hecho no presentó ninguna incidencia en el ajuste de dosis.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

13

LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02550324-00 APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

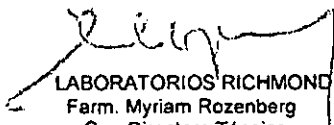
HIPERVAL®



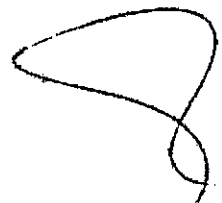
- **Insuficiencia cardíaca:**
El tiempo promedio en el cual se alcanza una concentración máxima y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca es similar a la de quienes no sufren esta patología. Los valores de AUC y C_{max} de valsartán aumentan de manera lineal y son prácticamente proporcionales al incremento de la dosis dentro del rango terapéutico (40 a 160 mg dos veces al día). El factor de acumulación promedio es cercano a 1,7. El aclaramiento de valsartán tras la administración oral es de aproximadamente 4,5 L/h. La edad del paciente no parece tener un efecto en el aclaramiento en este tipo de pacientes.
- **Disfunción renal:**
No se observó correlación entre la función renal (medida por el aclaramiento de creatinina) y la exposición sistémica a Valsartán (medida por AUC) en pacientes con diferentes grados de disfunción renal. Por lo tanto, no se requiere ajustar la posología en los pacientes con disfunción renal leve a moderada. No se han llevado a cabo estudios con pacientes con una función renal muy disminuida (aclaramiento renal < 10mL/min). Sin embargo, Valsartán no puede ser eliminado por diálisis. En el caso de enfermedad renal severa, debe realizarse el dosaje con cuidado.
- **Disfunción hepática:**
En promedio, los pacientes con disfunción hepática crónica leve a moderada tienen niveles de exposición al valsartán hasta dos veces mayores (medido por AUC) que en pacientes sanos (comparando por misma edad, sexo y peso). En general no se necesita un ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Se debe tener cuidado al medicar a pacientes con disfunción hepática.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Hiperval® (Valsartán) es de 80 mg o 160 mg una vez al día, cuando se usa en monoterapia en pacientes sin depleción de volumen corporal. Los pacientes que pudieran requerir una reducción mayor de su presión arterial pueden necesitar dosis más elevadas. Hiperval® puede ser utilizado en un rango de dosis de 80 mg a 320 mg diarios, administrado una vez al día.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

14


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-01630-2017-APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



El efecto antihipertensivo es altamente apreciado después de dos semanas de tratamiento, evidenciándose el efecto completo a las 4 semanas. En los pacientes en los que la tensión arterial no se controla adecuadamente, la dosis diaria puede aumentarse hasta 320 mg o puede administrarse simultáneamente un diurético. La coadministración de un diurético tiene un mejor efecto que el aumento de dosis cuando se trata de dosis de 80 mg o mayores.

No se requiere ajuste posológico en pacientes ancianos, con disfunción renal o en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal severas.

Hiperval® puede administrarse con otros agentes antihipertensivos.

Puede ser administrado con las comidas.

Uso en pediatría

Para niños con capacidad de deglución, la dosis inicial recomendada es de 1,3 mg/kg diarios en una única toma (hasta 40 mg). El dosaje debe realizarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. No se ha estudiado el uso de dosis superiores a 2,7 mg/kg (hasta 160 mg) para pacientes entre 6 y 16 años.

En pacientes en los que haya anomalías renales subyacentes deberá monitorearse la función renal y el potasio sérico según criterio médico. No existe información en pacientes pediátricos en diálisis o tasa de filtración glomerular (TFG) $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

Hiperval® no está recomendado en pacientes menores a 6 años.

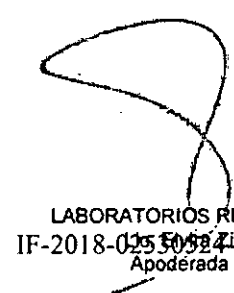
Existe poca información en pacientes pediátricos con disfunción hepática leve a moderada.

Insuficiencia cardíaca

La dosis inicial recomendada de Hiperval® es de 40 mg dos veces al día. El aumento de la dosis a 80 mg ó 160 mg dos veces al día debe realizarse hasta la dosis máxima tolerada por el paciente. Debe tenerse en cuenta el uso concomitante de diuréticos para evitar el aumento de dosis. La dosis máxima administrada en estudios fue de 320 mg, dividida en dos tomas diarias.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

15


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-01550627-1 APN-DERM#ANMAT
Apoderada

Posinfarto de miocardio

Se puede comenzar a utilizar Hiperval® a las 12 horas del infarto de miocardio. La dosis inicial recomendada es de 20 mg dos veces al día. Luego la dosis puede aumentarse a 40 mg, dos veces al día, a los 7 días, con posteriores correcciones de dosis hasta llegar a 160 mg dos veces al día, según requerimiento del paciente. De ocurrir hipotensión sintomática o deterioro renal, se debe considerar una reducción en la dosis. Se puede administrar junto con otros fármacos comúnmente recetados para el tratamiento posinfarto de miocardio, incluyendo medicamentos trombolíticos, aspirina, beta bloqueantes y estatinas.


CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Hiperval®.
- No administrar junto con aliskiren en pacientes diabéticos.

ADVERTENCIAS


- *Toxicidad fetal:* De detectarse un embarazo, discontinuar el uso de Hiperval® tan pronto como sea posible. Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño y muerte al feto en desarrollo.
- *Hipotensión:* En muy raras ocasiones (0,1%) se presenta hipotensión en pacientes con hipertensión no complicada tratados con valsartán en monoterapia. En pacientes con su sistema renina-angiotensina activado, como aquellos con insuficiencia severa de sodio y/o pacientes con volumen reducido, como puede ocurrir en aquellos pacientes que reciben altas dosis de diuréticos, puede presentarse hipotensión sintomática. Esta condición debe ser corregida previo al uso de Hiperval®, o debe iniciarse el tratamiento con seguimiento cercano del paciente.

Se debe tener precaución cuando se inicia la terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca o en pacientes posinfarto de miocardio. Estos pacientes comúnmente exhiben una cierta reducción de la presión arterial, pero la interrupción del tratamiento debido a la continua hipotensión sintomática por lo general no es necesario si se siguen las instrucciones de dosificación.



LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

16



LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-01550927-1 APN-DERM#ANMAT
Apoderada

- Se observó en estudios controlados en pacientes con insuficiencia cardíaca que la incidencia de hipotensión en los pacientes tratados fue de 5,5% en comparación al grupo placebo, que tuvo un 1,8% de casos.
- Si se presenta hipotensión excesiva, el paciente debe colocarse en posición supina y si es necesario, administrar infusión salina normal por vía intravenosa. Puede continuarse con el tratamiento cuando la presión arterial se haya estabilizado.
- *Insuficiencia renal:* Los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina y los diuréticos pueden alterar la función renal e incluso inducir una falla renal.
- En pacientes cuya función renal depende en parte de la actividad del sistema renina-angiotensina (Ej. pacientes con estenosis de la arteria renal enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva severa o depleción de volumen) tienen un mayor riesgo de desarrollar una falla renal aguda por el uso de valsartán.
- La función renal deberá ser monitoreada de manera regular en estos pacientes. Deberá considerarse el cambio o el retiro de la medicación en pacientes que sufran una disminución clínicamente significativa en su función renal.
- *Hipercalemia:* Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca presentan elevaciones en sus niveles de potasio. Estos efectos son en general menores y transitorios, y son más comunes en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Se puede requerir una reducción en la dosis y/o discontinuación de Hiperval®.

PRECAUCIONES

Interacciones

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando Valsartán se administró junto con amlodipina, atenolol, cimetidina, digoxina, furosemida, gliburida, hidroclorotiazida o indometacina. La combinación atenolol - valsartán fue más antihipertensiva que cualquiera de los componentes en monoterapia, pero no bajó el ritmo cardíaco más que el uso de atenolol sólo. La administración concomitante de valsartán y warfarina no modificó la farmacocinética de valsartán o el curso temporal de las propiedades anticoagulantes de la warfarina.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

17


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02569247-APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



Interacciones CYP 450: Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que es poco probable que el valsartán interactúe con otro medicamento en forma de inducción o inhibición metabólica del sistema citocromo P450 de manera clínicamente relevante debido al bajo grado de metabolismo que sufre.

Transportadores: Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de captación OATP1B1 y del transportador de eflujo MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de captación (rifampicina, ciclosporina) o transportador de eflujo (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de valsartán.

Potasio: El uso concomitante de valsartán con otros agentes que bloquean el sistema renina-angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (Ej. heparina) puede llevar a aumentar el potasio sérico y en pacientes con insuficiencia cardíaca a aumentos en la creatinina sérica. En caso de considerarse necesario el uso de estas combinaciones terapéuticas, se aconseja el monitoreo de los niveles plasmáticos de potasio.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2): En los pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia con diuréticos), o con la función renal comprometida, la administración concomitante de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán, pueden resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo una posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles.

Se recomienda monitorear periódicamente la función renal en los pacientes que reciben terapia con valsartán y AINEs. El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, incluyendo valsartán, puede ser atenuada por los AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SAR): El bloqueo dual del SAR con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hipercalemia, y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con la monoterapia. La mayoría de los pacientes que recibieron la combinación de dos inhibidores de SAR no obtuvieron ningún beneficio adicional en comparación con la monoterapia. En general, debería evitarse el uso combinado de inhibidores del SAR. Se debe controlar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes con valsartán y otros agentes que afectan el SAR. No coadministrar aliskiren con valsartán en pacientes con diabetes. Evite el uso de aliskiren con valsartán en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml / min).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

18

LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02530724-APN-DERM#ANMAT
Apoderada

Litio: Se han reportado durante la administración concomitante de litio con receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán, incrementos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio. Se recomienda monitorear los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

Interacciones entre la droga y las pruebas de laboratorio:

Creatinina: En investigaciones clínicas controladas se observaron aumentos no significativos en creatinina sérica en el 0,8% de los pacientes tratados con Valsartán y en el 0,6% de los tratados con placebo. En ensayos con pacientes con insuficiencia cardíaca, se observó un incremento de más del 50% de creatinina en 3,9% de los pacientes tratados con valsartán en comparación al grupo placebo que solamente tuvo el 0,9% de los pacientes este efecto. En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, se observó un incremento al doble de los valores basales de creatinina sérica en 4,2% de los pacientes tratados con valsartán.

Hemoglobina y hematocrito: Se han realizado estudios con pacientes a los cuales se les administra valsartán y se vieron disminuciones de los valores de hemoglobina y hematocrito iguales o mayores al 20% en 0,4% y 0,8% de los pacientes, respectivamente, comparando con el grupo control que tuvo una reducción en 0,1% y 0,1% respectivamente. Se reportó un caso de un paciente que debió suspender la medicación por presentar anemia microcítica.

Análisis de función hepática: En forma ocasional se reportaron incrementos en los valores de la función hepática (elevación de enzimas hepáticas en suero superiores al 150%) en pacientes tratados con valsartán.

Neutropenia: Se observó neutropenia en ensayos clínicos controlados en el 1,9% de los pacientes tratados con valsartán versus 0,8 % de pacientes tratados con placebo.

Potasio sérico: En pacientes hipertensos, se observó un incremento en los niveles séricos de potasio en un porcentaje de 20% o mayor en 4,4% de los pacientes tratados con valsartán en comparación al grupo control, con una incidencia del 2,9%. En pacientes con insuficiencia renal, una elevación del potasio sérico por arriba de 20% de su valor basal fue observada en 10,0% de los pacientes, en el grupo control a 6,3% de los pacientes les ocurrió este efecto. Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca han desarrollado incrementos en sus niveles plasmáticos de potasio. Estos efectos a menudo son menores o transitorios y es más probable que ocurran en pacientes con una función renal disminuida preexistente.



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



Nitrógeno ureico en sangre (NUS): En ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia cardíaca, se vieron incrementos superiores al 50% del NUS en 16,6% de los pacientes tratados versus un 6,3% en pacientes recibiendo placebo.

Embarazo:

Fármaco categoría D.

El uso de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y/o tercer trimestres de embarazo reducen la función fetal renal e incrementan la morbilidad y mortalidad fetal. En consecuencia se desarrolla oligohidramnios, lo que se ve asociado a hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones óseas.

Efectos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe discontinuar el uso de valsartán lo más pronto posible.

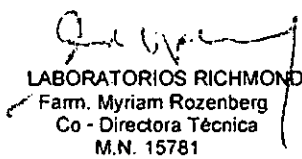
Estos resultados adversos se asocian, por lo general, con el uso de este tipo de medicación en el segundo o tercer trimestres de embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que evalúan anomalías fetales posexposición a fármacos antihipertensivos durante el primer trimestre de embarazo no han diferenciado entre los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina de otros fármacos antihipertensores.

Es importante el manejo apropiado de la presión arterial de la madre durante el embarazo para mejorar la respuesta clínica tanto de la madre como del feto.

Ante la eventualidad de que no exista una terapia alternativa apropiada frente a las drogas que inhiben el sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, dar aviso a la madre del riesgo para el feto. Realizar ecografías regularmente para evaluar el entorno intra amniótico. De observarse oligohidramnios, discontinuar el uso de valsartán, excepto que se considere vital para la madre.

Exámenes al feto pueden ser realizados dependiendo de la semana de gestación. Tanto los médicos como los pacientes deben ser conscientes de que el oligohidramnios puede aparecer cuando el daño al feto ya sea irreversible.

Observar de cerca los infantes con historia de exposición intrauterina al valsartán para evaluar casos de hipotensión, oliguria e hipercalcemia. De ocurrir oliguria o hipotensión, debe darse tratamiento de soporte para mejorar la presión arterial y la perfusión renal.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

20


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02510574-APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



Trasfusiones de sangre o diálisis pueden ser requeridas como un medio de revertir la hipotensión y/o suplir la función renal alterada.

Lactancia:

No se conoce si el valsartán es excretado a leche materna. Sí se ha observado en ratas aunque puede que no refleje los niveles de droga que pudieran ser excretados en leche humana.

Como muchas drogas son excretadas en la leche materna y existe un riesgo potencial de efectos adversos en infantes lactantes es que la decisión de discontinuar la lactancia o el uso del medicamento podrá ser evaluada en relación a la importancia del uso del medicamento en el control de la presión arterial de la madre.

Empleo en ancianos:

En estudios controlados para evaluar el uso de valsartán, 1.214 (36,2%) de los pacientes era \geq a 65 años y 265 (7,9%) eran \geq a 75 años. No se observó una diferencia global en la eficacia o perfil de seguridad del valsartán en este grupo de pacientes, pero no puede descartarse una susceptibilidad mayor que en otros individuos.

Empleo en insuficiencia hepática:


No es necesario el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se pueden hacer recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática severa.

Empleo en insuficiencia renal:

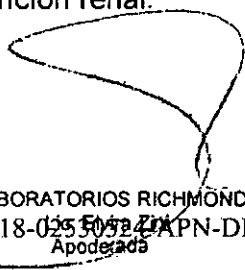
Los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina y los diuréticos pueden alterar la función renal e incluso inducir una falla renal.

En pacientes cuya función renal depende en parte de la actividad del sistema renina-angiotensina (Ej. pacientes con estenosis de la arteria renal enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva severa o depleción de volumen) tienen un mayor riesgo de desarrollar una falla renal aguda por el uso de valsartán.

La función renal deberá ser monitoreada de manera regular en estos pacientes. Deberá considerarse el cambio o el retiro de la medicación en pacientes que sufran una disminución clínicamente significativa en su función renal.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

21


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02550947-APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



No se ha establecido la seguridad o eficacia del valsartán en pacientes con una función renal muy deteriorada ($\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$). No ha sido necesario un ajuste de dosis en pacientes con función renal leve (CrCl 60 a 90 mL/min) o moderadamente (CrCl 30 a 60 mL/min) deteriorada.

REACCIONES ADVERSAS

Hipertensión en adultos

Según un ensayo clínico donde se ha evaluado la seguridad en más de 4.000 pacientes, incluyendo más de 400 tratados durante más de 6 meses, y más de 160 durante más de 1 año, las reacciones adversas han sido generalmente leves y transitorias, y han requerido con poca frecuencia la suspensión del tratamiento. La incidencia global de reacciones adversas con valsartán fue similar al placebo.


La frecuencia global de reacciones adversas de este estudio no está relacionada con la dosis, el género, la edad, la raza, o régimen de dosis.

Las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos controlados con placebo en al menos el 1% de los pacientes tratados con valsartán y con mayor incidencia en aquellos tratados con valsartán ($n = 2.316$) que con placebo ($n = 888$), incluyeron infección viral (3% vs. 2%), fatiga (2% frente a 1%), y dolor abdominal (2% frente a 1%). Dolor de cabeza, mareos, infección del tracto respiratorio superior, tos, diarrea, rinitis, sinusitis, náuseas, faringitis, edema y artralgia se produjeron en un porcentaje de pacientes mayor que el 1%, pero aproximadamente con la misma incidencia en pacientes tratados con placebo y valsartán.

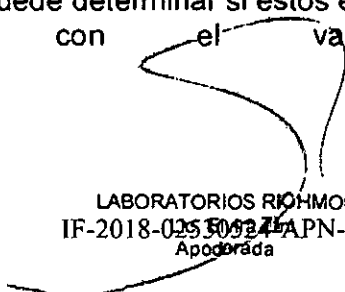
En ensayos en los que valsartán se comparó con un inhibidor de la ECA con o sin placebo, la incidencia de tos seca fue significativamente mayor en el grupo inhibidor de la ECA (7,9%) que en los grupos que recibieron valsartán (2,6%) o placebo (1,5%). En un estudio limitado a 129 pacientes que reportaron como síntoma tos seca al haber sido tratados con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca al ser tratados con valsartán, hidroclorotiazida o lisinopril fue del 20%, 19% y 69% respectivamente ($p < 0,001$).

Efectos ortostáticos relacionados con la dosis fueron evidenciados en menos de 1% de los pacientes.

El valsartán se ha utilizado de forma concomitante con hidroclorotiazida sin evidencia de interacciones adversas clínicamente importantes. Otras reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos con pacientes tratados con valsartán ($> 0,2\%$ de los pacientes tratados con valsartán) se enumeran a continuación. No se puede determinar si estos eventos fueron causalmente relacionados con el valsartán.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

22


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02530927-APN-DERM#ANMAT
Aporada



Labòratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



Orgánicas: reacción alérgica y astenia

Cardiovasculares: palpitaciones

Dermatológicas: prurito y erupción

Digestivas: estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia y flatulencia

Musculoesqueléticas: dolor de espalda, calambres musculares y mialgia

Neurológicas y psiquiátricas: ansiedad, insomnio, parestesia, y somnolencia

Respiratorias: disnea

Sentidos especiales: vértigo

Urogenitales: impotencia

Otros eventos de menor frecuencia incluyeron dolor de pecho, síncope, anorexia, vómitos, y angioedema.


Hipertensión Pediátrica

Se ha evaluado la seguridad de valsartán en más de 400 pacientes pediátricos entre 6 a 17 años y más de 160 pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años. No se identificaron diferencias significativas entre el perfil de experiencias adversas en pacientes pediátricos de 6 a 16 años de las reportadas anteriormente para pacientes adultos. Dolor de cabeza e hipercalemia fueron los eventos adversos más comunes sospechosos de estar relacionados con el fármaco en estudio en niños de mayor edad (de 6 a 17 años) y en los niños más pequeños (de 6 meses a 5 años de edad), respectivamente.


La hipercalemia se observó principalmente en niños con enfermedad renal subyacente.

La evaluación del estado neurocognitivo y desarrollo de los pacientes pediátricos de entre 6 y 16 años no reveló impacto global adverso clínicamente relevante en pacientes con hasta 1 año de tratamiento con valsartán.

No se recomienda el uso de valsartán para pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. En un estudio (n = 90) realizado con pacientes pediátricos (de 1 a 5 años), se observaron dos muertes y tres casos de elevación de transaminasas durante el tratamiento en la fase de extensión abierta de un año. Estos 5 eventos ocurrieron en una población de estudio en el que los pacientes con frecuencia tenían importantes comorbilidades. No ha sido establecida una relación causal con el uso de valsartán. En un segundo estudio de 6 meses de duración, en el que participaron 75 niños de edades comprendidas entre 1 y 5 años no hubo muertes pero sí un caso de marcadas elevaciones de las transaminasas hepáticas se dio al final de los 6 meses de tratamiento.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

23


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02630524-1-APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



Insuficiencia cardíaca

El perfil de experiencias adversas de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con la farmacología de la droga y con el estado de salud de los pacientes. En un estudio comparativo se expuso a pacientes a dosis de 320 mg (n=2.506) versus placebo (n=2.494), 10% de los pacientes tratados con valsartán discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, en comparación al grupo placebo, donde el 7% discontinuó tratamiento debido a ellos.

La tabla 1 muestra las reacciones adversas en un estudio doble ciego a corto plazo realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca, junto con los resultados del estudio previamente mencionado, con una incidencia de al menos 2% de los más frecuentes en pacientes tratados con valsartán y placebo. Todos los pacientes recibieron terapia estándar para insuficiencia cardíaca, en general con múltiples medicamentos, lo que incluye diuréticos, digitálicos, beta bloqueantes. Aproximadamente el 93% de los pacientes recibieron el uso concomitante de inhibidores de la ECA.

Tabla 1 – Reacciones adversas de incidencia \geq 2% en pacientes tratados vs. placebo.

	Valsartan (n=3.282)	Placebo (n=2.740)
Mareos	17%	9%
Hipotensión	7%	2%
Diarrea	5%	4%
Artralgia	3%	2%
Fatiga	3%	2%
Dolor de espalda	3%	2%
Mareo postural	2%	1%
Hipercalemia	2%	1%
Hipotensión postural	2%	1%

Se discontinuó el tratamiento en un 0,5% de los pacientes tratados con valsartán y en un 0,1% de los pacientes en el grupo placebo por las siguientes reacciones: elevaciones de creatinina y elevaciones de potasio.

Otros eventos adversos con una incidencia mayor al 1% y mayor que en el grupo placebo incluyeron cefaleas*, náuseas, insuficiencia renal*, síncope, visión borrosa, dolor en la región superior del abdomen y vértigo. (* = no especificados)

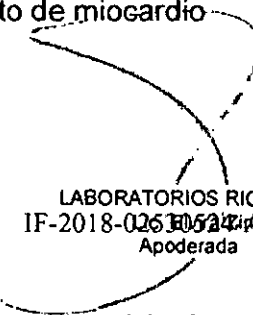
No se encontraron reacciones adversas significativamente diferentes en el estudio a largo plazo respecto de las ya identificadas a corto plazo.

Posinfarto de miocardio

El perfil de seguridad del valsartán fue consistente con la farmacología de la droga y de las enfermedades de base, factores de riesgo cardiovascular y evolución clínica de los pacientes tratados posinfarto de miocardio.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

24


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02610524-A APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



La tabla 2 muestra el porcentaje de pacientes que discontinuaron tratamiento ya sea en el grupo tratado con valsartán o captopril con una incidencia de al menos el 0,5%.

Tabla 2 – Reacciones adversas de incidencia \geq 0,5% en pacientes tratados con valsartán vs. pacientes tratados con captopril.

	Valsartan (n=4.885)	Captopril (n=4.879)
Discontinuación por evento adverso	5,8%	7,7%
Reacciones Adversas		
Hipotensión*	1,4%	0,8%
Tos	0,6%	2,5%
Creatinina sérica aumentada	0,6%	0,4%
Erupción*		

* = No especificados

Los pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a disfunción renal en el grupo tratado con valsartán fue del 1,1% y 0,8% en el grupo tratado con captopril.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas una vez que el producto comenzó a comercializarse:

Hipersensibilidad

Existen pocos reportes de angioedema. Algunos de estos pacientes ya habían experimentado un caso previo de angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA No debe readministrarse Hiperval® en pacientes que han presentado angioedema.

Digestivas

Existen reportes de elevación de enzimas hepáticas y pocos reportes de hepatitis.

Renales

Existen reportes de función renal disminuida, falla renal.

Estudios de laboratorio

Existen reportes de hipercalemia.

Dermatológicas


Existen reportes de alopecia, dermatitis bullosa.

Circulatorias y linfáticas

Existen escasos reportes de trombocitopenia.

Vasculares

Existen reportes de vasculitis.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

25


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-02550924-1 APN-DERM#ANMAT
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

HIPERVAL®



Se han reportado pocos casos de rabdomiólisis en pacientes con terapia de inhibidores de receptores a angiotensina II.

Como las reacciones adversas son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto es que no siempre se puede establecer una frecuencia o relación causal con la exposición a la medicación.

SOBREDOSIFICACIÓN

Aunque no se tiene experiencia con Valsartán en sobredosis, el signo más grave que podría esperarse es la hipotensión y taquicardia; podría evidenciarse bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Se han reportado casos de disminución en los niveles de atención, colapso circulatorio y shock. De presentarse una hipotensión sintomática deben tratarse los síntomas. No es factible retirar el Hiperval® por medio de hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano, o comunicarse con los centro de Toxicología:

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

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

FORMAS FARMACÉUTICAS

Para Hiperval® de 80 mg: Envases conteniendo 14, 28, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Para Hiperval® de 160 mg: Envases conteniendo 14, 28, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

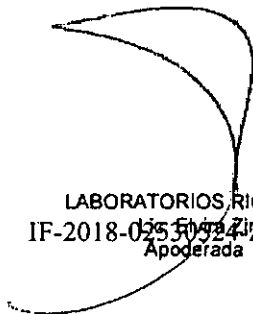
En su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

26


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-03550924-1 APN-DERM#ANMAT
ApoDERada

página 18 de 19

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Y ACCIÓN SOCIAL**

Certificado N° 53.712

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Donato, Zurlo & CÍA S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.**

Fecha de última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

27



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Fabio Zini
Apoderado
IF-2018-07550574-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02530524-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: prospectos 13212-17-9 Certif 53712

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 10:03:59 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 10:04 01 -03'00'