



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-27666296-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-27666296-APN-DGA#ANMAT 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, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HIPERVAL PLUS 50 – HIPERVAL PLUS 100 – HIPERVAL PLUS 200 / VALSARTAN – SACUBITRILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, HIPERVAL PLUS 50: VALSARTAN 26 mg – SACUBITRILO 24 mg (COMO SACUBITRILO SODICO 25,6 mg) – HIPERVAL PLUS 100: VALSARTAN 51 mg – SACUBITRILO 49 mg (COMO SACUBITRILO SODICO 51,2 mg) – HIPERVAL PLUS 200: VALSARTAN 103 mg – SACUBITRILO 97 mg (COMO SACUBITRILO SODICO 102,4 mg); aprobado por Certificado N° 59.324.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

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 PLUS 50 – HIPERVAL PLUS 100 – HIPERVAL PLUS 200 / VALSARTAN – SACUBITRILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, HIPERVAL PLUS 50: VALSARTAN 26 mg – SACUBITRILO 24 mg (COMO SACUBITRILO SODICO 25,6 mg) – HIPERVAL PLUS 100: VALSARTAN 51 mg – SACUBITRILO 49 mg (COMO SACUBITRILO SODICO 51,2 mg) – HIPERVAL PLUS 200: VALSARTAN 103 mg – SACUBITRILO 97 mg (COMO SACUBITRILO SODICO 102,4 mg); los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario HIPERVAL PLUS 50: IF-2021-93044234-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario HIPERVAL PLUS 100: IF-2021-93044009-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario HIPERVAL PLUS 200: IF-2021-93043771-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario HIPERVAL PLUS 50: IF-2021-93043543-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario HIPERVAL PLUS 100: IF-2021-93043275-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario HIPERVAL PLUS 200: IF-2021-93042878-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-93044449-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-93044701-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.324 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-27666296-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**HIPERVAL® PLUS 50**  
**SACUBITRILO 24 mg/VALSARTÁN 26 mg**

**HIPERVAL® PLUS 100**  
**SACUBITRILO 49 mg/VALSARTÁN 51 mg**

**HIPERVAL® PLUS 200**  
**SACUBITRILO 97 mg/VALSARTÁN 103 mg**

**Comprimidos recubiertos**

**Vía oral**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto Hiperval® Plus 50 contiene:

Sacubitrilo ( como sacubitrilo sódico)	24 mg
Valsartán	26 mg
Celulosa microcristalina 102	66,00 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Povidona K30	1,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,90 mg
Estearil fumarato de sodio	1,30 mg
Hipromelosa 2910/5	1,65 mg
Talco	1,65 mg
Lactosa monohidrato micronizada	0,80 mg
Polietilenglicol 8000	0,45 mg
Dióxido de titanio	0,446 mg
Óxido de hierro rojo	0,002 mg
Óxido de hierro negro	0,002 mg

Cada comprimido recubierto de Hiperval® Plus 100 contiene:

Sacubitrilo ( como sacubitrilo sódico)	49 mg
Valsartán	51 mg
Celulosa microcristalina 102	132,0 mg
Croscaramelosa sódica	8,0 mg
Povidona K30	3,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,8 mg
Estearil fumarato de sodio	2,6 mg
Hipromelosa 2910/5	3,3 mg
Talco	3,3 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,6 mg
Polietilenglicol 8000	0,9 mg
Dióxido de titanio	0,851 mg
Óxido de hierro rojo	0,003 mg
Óxido de hierro amarillo	0,046 mg

Cada comprimido recubierto de Hiperval® Plus 200 contiene:

Sacubitrilo ( como sacubitrilo sódico)	97 mg
Valsartán	103 mg
Celulosa microcristalina 102	264,0 mg
Croscaramelosa sódica	16,0 mg
Povidona K30	6,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,6 mg
Estearil fumarato de sodio	5,2 mg
Hipromelosa 2910/5	6,6 mg
Talco	6,6 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,2 mg
Polietilenglicol 8000	1,8 mg
Dióxido de titanio	1,752 mg
Óxido de hierro rojo	0,040 mg
Óxido de hierro negro	0,008 mg

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

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar Hiperval® Plus, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el diálogo con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Hiperval® Plus debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

### **1. ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE HIPERVAL® PLUS?**

Hiperval® Plus puede dañar o causar la muerte a su feto.

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar anticonceptivos mientras toman Hiperval® Plus y por una semana después de la última dosis.

Hable con su médico sobre otras formas de tratar la insuficiencia cardíaca si planea quedar embarazada.

Si queda embarazada durante el tratamiento con Hiperval® Plus, informe a su médico de inmediato, es probable que su médico le indique interrumpir el tratamiento con Hiperval® Plus.

### **2. ¿QUÉ ES HIPERVAL® PLUS Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

Hiperval® Plus es un medicamento recetado que se utiliza para tratar:

- adultos con insuficiencia cardíaca prolongada (crónica) para ayudar a reducir el riesgo de muerte y hospitalización. Hiperval® Plus funciona mejor cuando el corazón no puede bombear una cantidad normal de sangre al cuerpo.
- pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca sintomática, menores de 18 años de edad, que pesen más de 40 kg, y puedan tragar comprimidos enteros.

No se sabe si Hiperval® Plus es seguro y eficaz en pacientes pediátricos menores de 18 años que pesen menos de 40 kg.

No se debe administrar Hiperval® Plus a pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros.

### 3. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR HIPERVAL® PLUS Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

#### ¿Quiénes no deben tomar Hiperval® Plus?

- Es alérgico a sacubitrilo o valsartán o a cualquiera de los componentes de Hiperval® Plus. Consulte el principio de este prospecto para obtener una lista completa de los ingredientes de Hiperval® Plus.
- Tuvo una reacción alérgica que incluya inflamación de la cara, labios, lengua, garganta o dificultad para respirar (angioedema) mientras tomaba un tipo de medicamento llamado Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o bloqueante del receptor de la Angiotensina II (ARA II).
- Si está tomando otros medicamentos para el tratamiento de su presión sanguínea alta o de la insuficiencia cardíaca, conocidos como Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA). No debe comenzar a utilizar Hiperval® Plus hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de este grupo de medicamentos. Hable con su médico antes de tomar Hiperval® Plus si no está seguro de si está tomando un medicamento IECA.
- Tiene diabetes y toma algún medicamento que contiene aliskiren.

### 4. ¿QUÉ DEBO INFORMAR A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR HIPERVAL® PLUS Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

- Tiene antecedentes de angioedema hereditario.
- Tiene problemas renales o hepáticos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está en período de lactancia o planea amamantar. Se desconoce si Hiperval® Plus se transfiere a la leche materna. Usted y su médico deberán decidir si usted tomará Hiperval® Plus o amamantará. No puede elegir ambas opciones. La lactancia no está recomendada durante el tratamiento con Hiperval® Plus.

#### ¿Puedo tomar Hiperval® Plus con otros medicamentos?

Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos prescritos y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

El uso de Hiperval® Plus con ciertos medicamentos puede afectarlos entre sí.

El uso de Hiperval® Plus con otros medicamentos puede causar efectos adversos serios. En especial, dígame a su médico si usted toma:

- Suplementos de potasio o algún sustituto de la sal
- Fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs)
- Litio.

- Otros medicamentos para tratar la hipertensión o problemas cardíacos tales como un IECA, ARA II o aliskiren.

Mantenga una lista de los medicamentos que toma y muéstrasela a su médico cuando reciba un nuevo medicamento.

### **5. ¿CÓMO DEBO TOMAR HIPERVAL® PLUS?**

La vía de administración de Hiperval® Plus es oral (por boca). Los comprimidos recubiertos no se pueden partir ni dividir en partes (se deben tragar enteros).

- Tome Hiperval® Plus siempre a la misma hora le ayudará a recordar que tiene que tomar el medicamento
- Tome Hiperval® Plus exactamente como su médico le indique tomarlo
- Tome Hiperval® Plus dos veces por día

Su médico puede cambiar su dosis de Hiperval® Plus durante el tratamiento.

### **¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?**

Si se olvida de tomar una dosis, tómela ni bien lo recuerde. Si está cerca de la dosis siguiente, no tome la dosis que se olvidó. Tome la dosis siguiente en el horario habitual. No duplique la dosis de Hiperval® Plus. Siempre consulte a su médico.

### **¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN?**

Si toma más Hiperval® Plus del que debería, comuníquese con su médico o con el centro de intoxicaciones inmediatamente.

**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, (011) 4658 7777**

### **6. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE HIPERVAL® PLUS?**

Hiperval® Plus puede causar efectos adversos serios, incluso:

- Algunas reacciones alérgicas serias, pudiendo causar inflamación de la cara, labios, lengua, garganta (angioedema), que pueden producir dificultad para respirar y la muerte. Busque ayuda médica de emergencia en forma inmediata si tiene síntomas de angioedema o dificultad para respirar. No vuelva a tomar Hiperval® Plus si experimentó angioedema mientras tomaba Hiperval® Plus.
- Los pacientes de tez negra que toman Hiperval® Plus pueden tener un mayor riesgo de experimentar angioedema que los pacientes de otras poblaciones.

- Las personas que han experimentado angioedema antes de tomar Hiperval® Plus pueden tener un mayor riesgo de experimentarlo.
- Presión arterial baja (hipotensión). La presión arterial baja puede ser más frecuente si también toma diuréticos. Comuníquese con su médico si se siente mareado o aturdo, o desarrolla fatiga extrema.
- Problemas renales. Su médico controlará su función renal durante el tratamiento con Hiperval® Plus. Si experimenta cambios en las pruebas de la función renal, puede que necesite una dosis menor de Hiperval® Plus o que necesite interrumpir el tratamiento con Hiperval® Plus durante un período de tiempo.
- Cantidad elevada de potasio en su sangre. Su médico controlará su nivel de potasio en sangre durante su tratamiento con Hiperval® Plus.

Estos no son todos los efectos adversos posibles de Hiperval® Plus.

Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos adversos.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si tiene efectos secundarios, tome contacto con su médico de inmediato. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no figuran en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente comunicándose con Laboratorios Richmond, o ANMAT (datos de contacto ubicados al final del prospecto). Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **7. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR HIPERVAL® PLUS?**

- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- No utilice ningún envase si observa que está estropeado o muestra signos de manipulación.

Conservar a temperatura ambiente hasta los 30 °C. Proteger de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

#### **8. INFORMACIÓN ADICIONAL**

Hiperval® Plus contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactosa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

## 9. PRESENTACIONES

HiperVal® Plus 50: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.  
HiperVal® Plus 100: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.  
HiperVal® Plus 200: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD DE LA NACIÓN**

**CERTIFICADO N° 59324**

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo [farmacovigilancia@richmondlab.com](mailto:farmacovigilancia@richmondlab.com)

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Fecha de revisión última.....”



ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-27666296- RICHMOND - inf pacientes - Certificado N59.324.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.30 15:56:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.30 15:56:43 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**HIPERVAL® PLUS 50**  
**SACUBITRILO 24 mg/VALSARTÁN 26 mg**

**HIPERVAL® PLUS 100**  
**SACUBITRILO 49 mg/VALSARTÁN 51 mg**

**HIPERVAL® PLUS 200**  
**SACUBITRILO 97 mg/VALSARTÁN 103 mg**

**Comprimidos recubiertos**

**Vía oral**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto Hiperval® Plus 50 contiene:

Sacubitrilo ( como sacubitrilo sódico)	24 mg
Valsartán	26 mg
Celulosa microcristalina 102	66,00 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Povidona K30	1,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,90 mg
Estearil fumarato de sodio	1,30 mg
Hipromelosa 2910/5	1,65 mg
Talco	1,65 mg
Lactosa monohidrato micronizada	0,80 mg
Polietilenglicol 8000	0,45 mg
Dióxido de titanio	0,446 mg
Óxido de hierro rojo	0,002 mg
Óxido de hierro negro	0,002 mg

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

Cada comprimido recubierto de Hiperval® Plus 100 contiene:

Sacubitrilo ( como sacubitrilo sódico)	49 mg
Valsartán	51 mg
Celulosa microcristalina 102	132,0 mg
Croscaramelosa sódica	8,0 mg
Povidona K30	3,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,8 mg
Estearil fumarato de sodio	2,6 mg
Hipromelosa 2910/5	3,3 mg
Talco	3,3 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,6 mg
Polietilenglicol 8000	0,9 mg
Dióxido de titanio	0,851 mg
Óxido de hierro rojo	0,003 mg
Óxido de hierro amarillo	0,046 mg

Cada comprimido recubierto de Hiperval® Plus 200 contiene:

Sacubitrilo ( como sacubitrilo sódico)	97 mg
Valsartán	103 mg
Celulosa microcristalina 102	264,0 mg
Croscaramelosa sódica	16,0 mg
Povidona K30	6,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,6 mg
Estearil fumarato de sodio	5,2 mg
Hipromelosa 2910/5	6,6 mg
Talco	6,6 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,2 mg
Polietilenglicol 8000	1,8 mg
Dióxido de titanio	1,752 mg
Óxido de hierro rojo	0,040 mg
Óxido de hierro negro	0,008 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Antagonista de la Angiotensina II, otras combinaciones.

Código ATC: C09DX04

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

## **INDICACIONES**

### Insuficiencia cardíaca en adultos

**HIPERVAL® PLUS** está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida.

Los beneficios son más evidentes en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por debajo de lo normal.

La FEVI es una medida variable, por lo tanto, utilice el juicio clínico para decidir a quién tratar

**HIPERVAL® PLUS** se administra generalmente en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, en lugar de un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o de otro Bloqueante de Receptor de Angiotensina (ARA II).

### Insuficiencia cardíaca pediátrica

HiperVal® Plus está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática con disfunción sistólica ventricular izquierda sistémica en pacientes pediátricos con un peso mayor a 40 kg que puedan tragar comprimidos enteros. HiperVal® Plus reduce el NT-proBNP y se espera que mejore los resultados cardiovasculares.

## **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

### **Acción farmacológica**

#### ***Mecanismo de acción***

**HIPERVAL® PLUS** contiene un inhibidor de la neprilisina, sacubitrilo y un bloqueante del receptor de angiotensina II, valsartán. **HIPERVAL® PLUS** inhibe la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) por medio de LBQ657, el metabolito activo del profármaco sacubitrilo, y bloquea el receptor tipo 1 (AT<sub>1</sub>) de la angiotensina II por medio de valsartán. Los efectos cardiovasculares y renales de **HIPERVAL® PLUS** en los pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen a los niveles elevados de péptidos que son degradados por la neprilisina, tales como los Péptidos Natriuréticos (PN), por LBQ657, y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por medio de valsartán.

Valsartán inhibe los efectos de la angiotensina II al bloquear selectivamente el receptor AT<sub>1</sub> y también inhibe la liberación de la aldosterona que depende de la angiotensina II.

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

### Farmacodinamia

Los efectos farmacodinámicos de sacubitrilo-valsartán se evaluaron después de la administración de dosis únicas y múltiples en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca, y son consistentes con la inhibición simultánea de neprilisina y el bloqueo del sistema renina-angiotensina.

En un estudio controlado con valsartán de 7 días en pacientes con fracción de eyección reducida (HFrEF), la administración de sacubitrilo-valsartán resultó en un aumento no sostenido significativo de la natriuresis, aumento de GMPc en orina y disminución de MR-proANP y NT-proBNP en plasma en comparación con valsartán.

En un estudio de 21 días en pacientes con HFrEF, sacubitrilo-valsartán aumentó significativamente el ANP y cGMP en orina y el cGMP en plasma, y disminuyó el NT-proBNP, la aldosterona y la endotelina-1 en plasma. Sacubitrilo-valsartán también bloqueó el receptor AT1 como lo demuestra el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina.

En un tercer estudio, sacubitrilo-valsartán disminuyó el NT proBNP plasmático (no un sustrato de neprilisina) y aumentó el BNP plasmático (un sustrato de neprilisina) y cGMP en orina en comparación con enalapril.

En un cuarto estudio aleatorizado, doble ciego, de 36 semanas en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI  $\geq$  45% comparando 97/103 mg de sacubitrilo-valsartán con 160 mg de valsartán (n = 152) dos veces al día, sacubitrilo-valsartán disminuyó el NT-proBNP en un 17% mientras que valsartán aumentó el NT-proBNP en un 8% en la semana 12 (p = 0,005).

En un quinto estudio, sacubitrilo-valsartán disminuyó el NT-proBNP en un 24% (semana 16) y un 19% (semana 48) en comparación con las reducciones del 6% y el 3% con valsartán, respectivamente.

Prolongación del intervalo QT: En un estudio clínico exhaustivo del intervalo QTc en varones sanos, dosis únicas de 194 mg de sacubitrilo / 206 mg de valsartán y 583 mg de sacubitrilo / 617 mg de valsartán no tuvieron efecto sobre la repolarización cardíaca.

Amiloide- $\beta$ : la neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en la eliminación de amiloide- $\beta$  (A $\beta$ ) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de 194 mg de sacubitrilo / 206 mg de valsartán una vez al día durante 2 semanas a sujetos sanos se asoció con un aumento en LCR A $\beta$ 1-38 en comparación con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de CSF A $\beta$ 1-40 o CSF A $\beta$ 1-42. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

**Presión arterial:** La adición de una dosis única de 50 mg de sildenafil en estado de equilibrio a 194 mg de sacubitrilo / 206 mg de valsartán una vez al día durante 5 días en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción adicional de la presión arterial (PA) (~ 5/4 mmHg, PA sistólica / diastólica) en comparación con la administración de Hiperval® Plus solo.

La coadministración de sacubitrilo-valsartán no alteró significativamente el efecto de la nitroglicerina intravenosa sobre la PA.

### **Farmacocinética**

#### ***Absorción***

Después de la administración oral, Hiperval® Plus se disocia en sacubitrilo y valsartán. Sacubitrilo se sigue metabolizando hasta convertirse en LBQ657. Las concentraciones plasmáticas pico de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzan a las 0,5 horas, 2 horas y 1,5 horas, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta oral de sacubitrilo se estima que es ≥60% y 23% en el caso de valsartán.

Luego de administrar sacubitrilo-valsartán dos veces por día, los niveles estables de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzaron a los 3 días. En el estado estacionario, sacubitrilo y valsartán no se acumularon en forma significativa, en cambio LBQ657 se acumuló alrededor de 1,6 veces. La administración de sacubitrilo-valsartán con alimentos no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de sacubitrilo, LBQ657 o valsartán. A pesar de que hay una disminución en la exposición a valsartán cuando se administra **HIPERVAL® PLUS** con alimentos, esta disminución no está acompañada de una reducción clínicamente significativa en el efecto terapéutico.

Por lo tanto, se puede administrar **HIPERVAL® PLUS** con o sin alimentos.

#### ***Distribución***

Sacubitrilo, LBQ 657 y valsartán tienen una gran capacidad para unirse a las proteínas plasmáticas (entre 94% y 97%) Sobre la base de la comparación del plasma y de las exposiciones del LCR, LBQ657 cruza la barrera hematoencefálica en forma limitada (0,28%). Los volúmenes aparentes promedio de distribución de valsartán y sacubitrilo son 75 y 103 L, respectivamente.

#### ***Metabolismo***

Sacubitrilo se convierte fácilmente en LBQ657 por medio de esterasas. LBQ657 no se sigue metabolizando de manera significativa. Valsartán se metaboliza muy poco.

Solamente cerca del 20% de la dosis se recupera en la forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en el plasma en concentraciones bajas (<10%).

### ***Eliminación***

Luego de la administración oral, entre el 52% y 68% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y ~13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en la orina. Entre el 37% y 48% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657), y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces. Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se eliminan del plasma con una vida media de eliminación media ( $T_{1/2}$ ) de aproximadamente 1,4 horas, 11,5 horas y 9,9 horas, respectivamente.

### ***Interacciones medicamentosas***

#### Efecto de los fármacos coadministrados sobre HIPERVAL® PLUS

Dado que el metabolismo de sacubitrilo y valsartán mediado por la enzima CYP450 es mínimo, no se espera que la coadministración con fármacos que afectan las enzimas CYP450 afecte la farmacocinética de **HIPERVAL® PLUS**. Los estudios dedicados a la interacción medicamentosa demostraron que la coadministración de furosemida, warfarina, digoxina, carvedilol, combinación de levonorgestrel/etinilestradiol, amlodipina, omeprazol, hidroclorotiazida, metformina, atorvastatina y sildenafil no alteró la exposición sistémica a sacubitrilo, LBQ657 ni a valsartán.

#### Efecto de HIPERVAL® PLUS sobre los fármacos coadministrados

Los datos in vitro indican que sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3.

### **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El uso concomitante de **HIPERVAL® PLUS** con un inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) está contraindicado debido al riesgo potencial de angioedema.

Si se cambia de un IECA a **HIPERVAL® PLUS** se deberá dejar transcurrir un período de lavado de 36 horas entre la administración de los dos fármacos (Ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas).

**HIPERVAL® PLUS** no se debe coadministrar con un ARA debido a su actividad como bloqueante de los receptores de la angiotensina II (Ver: Advertencias y Precauciones e Interacciones)

Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hipercalemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis de la comedicación o de reducir transitoriamente la dosis de **HIPERVAL® PLUS**.

Insuficiencia cardíaca en adultos

La dosis inicial recomendada de Hiperval® Plus es 49/51 mg por vía oral dos veces al día.

Duplicar la dosis de Hiperval® Plus después de 2 a 4 semanas hasta la dosis de mantenimiento objetivo de 97/103 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

Insuficiencia cardíaca pediátrica

Consultar la Tabla 1 para conocer la dosis recomendada para pacientes pediátricos, que puedan tragar comprimidos enteros. Se debe tomar la dosis recomendada por vía oral dos veces al día. Se debe ajustar la dosis del paciente pediátrico cada 2 semanas, según su tolerancia.

**Tabla 1: Dosis recomendada**

Dosis escalonada de titulación (dos veces al día)			
	Inicial	segunda	final
Pacientes pediátricos			
Al menos 40 kg, menos de 50 kg	24/26 mg	49/51 mg	72/78 mg*
Pacientes pediátricos al menos 50 kg	49/51 mg	72/78 mg*	97/103 mg

\* Se pueden lograr dosis de 72/78 mg usando tres comprimidos recubiertos de 24/26 mg

***Ajuste de la dosis para los pacientes que no reciben ningún IECA ni ARA II, o que recibieron dosis bajas de estos agentes previamente***

En pacientes que no estén tomando actualmente un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA) y para pacientes que hayan tomado previamente dosis bajas de estos agentes, se debe comenzar el tratamiento con Hiperval® Plus a la mitad de la dosis inicial recomendada normalmente. Después del inicio, aumentar la dosis cada 2 a 4 semanas en adultos y cada 2 semanas en pacientes pediátricos para seguir el aumento de dosis recomendado a partir de entonces.

***Ajuste de la dosis por insuficiencia renal grave***

En adultos y pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>), se debe iniciar el tratamiento con Hiperval® Plus con la mitad de la dosis inicial recomendada habitualmente. Después del inicio, aumentar la dosis para seguir el aumento de dosis recomendado a partir de entonces.

No es necesario ajustar la dosis inicial en caso de insuficiencia renal leve o moderada.

***Ajuste de las dosis por insuficiencia hepática***

En adultos y pacientes pediátricos con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B), comenzar el tratamiento con Hiperval® Plus con la mitad de la dosis inicial recomendada. Después del inicio, aumente la dosis para seguir el aumento de dosis recomendado a partir de entonces.

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia hepática leve.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación Child-Pugh C) dado que no se han llevado a cabo estudios en estos pacientes.

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

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

**CONTRAINDICACIONES**

**HIPERVAL® PLUS** está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- En pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II
- Uso concomitante con IECAs. No administrar dentro de las 36 horas posteriores al cambio de o a un IECA
- Con el uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes
- Angioedema hereditario
- Embarazo

**ADVERTENCIAS**

**Toxicidad fetal**

Hiperval® Plus puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Cuando se detecte un embarazo, considere un tratamiento farmacológico alternativo y suspenda Hiperval® Plus. Sin embargo, si no existe una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina, y si el medicamento se considera que salva la vida de la madre, informe a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el feto.

**Angioedema**

**HIPERVAL® PLUS** puede causar angioedema.

Si se produce angioedema, se deberá interrumpir la administración de **HIPERVAL® PLUS** inmediatamente, se deberá proporcionar un tratamiento adecuado y se deberá monitorear al paciente para evaluar un posible compromiso de las vías respiratorias, hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas.

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

**HIPERVAL® PLUS**® no debe ser administrado nuevamente. En los casos de angioedema confirmado en los cuales la inflación se limitó a la cara y a los labios, en general, la condición se resolvió sin tratamiento, a pesar de que los antihistamínicos han sido útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado con el edema laríngeo puede ser mortal cuando existe compromiso de la lengua, de la glotis o de la laringe, que probablemente cause una obstrucción de las vías aéreas, se deberá administrar un tratamiento adecuado, por ejemplo, una solución de epinefrina/adrenalina en una proporción de 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) por vía subcutánea y tomar las medidas necesarias para garantizar el mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas.

**HIPERVAL® PLUS** ha sido asociado con una mayor tasa de incidencia de angioedema en pacientes de población negra que en otros pacientes.

Los pacientes con antecedentes previos de angioedema pueden presentar un mayor riesgo de experimentar angioedema con **HIPERVAL® PLUS** (Ver Reacciones Adversas). No se podrá utilizar **HIPERVAL® PLUS** en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II, o en pacientes con angioedema hereditario (Ver contraindicaciones).

### ***Hipotensión***

**HIPERVAL® PLUS** disminuye la presión arterial y puede causar hipotensión sintomática. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como los pacientes con depleción del volumen y/o de sal (por ejemplo, aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), presentan un mayor riesgo. Se deberá corregir la depleción del volumen o de sal antes de administrar **HIPERVAL® PLUS** o comenzar con una dosis menor. Si se produce hipotensión, se deberá considerar el ajuste de la dosis de diuréticos, de los fármacos antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión (por ejemplo, hipovolemia). Si la hipotensión persiste a pesar de dichas medidas, se deberá reducir la dosis o interrumpir **HIPERVAL® PLUS** temporariamente. En general, no es necesario interrumpir el tratamiento.

### ***Insuficiencia renal***

Como consecuencia de la inhibición de Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), se pueden anticipar disminuciones en la función renal en individuos susceptibles tratados con **HIPERVAL® PLUS**. En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con IECAs y antagonistas del receptor de angiotensina fue asociado con oliguria, azoemia progresiva y, rara vez, con insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear de cerca la creatinina sérica y

reducir la dosis o interrumpir **HIPERVAL® PLUS** en pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa de la función renal.

### ***Hiperpotasemia***

A través de sus acciones sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), puede ocurrir hiperpotasemia con Hiperval® Plus. Monitoree el potasio sérico periódicamente y trate adecuadamente, especialmente en pacientes con factores de riesgo de hiperpotasemia, como insuficiencia renal grave, diabetes, hipoaldosteronismo o una dieta alta en potasio. Puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir Hiperval® Plus.

### ***Pacientes con estenosis de la arteria renal***

Al igual que todos los fármacos que afectan el SRAA, **HIPERVAL® PLUS** puede incrementar los niveles de urea en sangre y de la creatinina sérica en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral. En los pacientes con estenosis arterial renal, se deberá monitorear la función renal.

## **PRECAUCIONES**

### **Datos en animales**

El tratamiento con sacubitrilo y valsartán durante la organogénesis produjo una mayor mortalidad embriofetal en las ratas con dosis  $\geq 49$  mg de sacubitrilo/51 mg de valsartán/Kg/día ( $\leq 0,06$  [LBQ657, el metabolismo activo] y 0,72 [valsartán] veces la dosis recomendada para seres humanos [MDRH] de 97/103 mg dos veces por día sobre la base del área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco – tiempo [AUC] y en los conejos con dosis  $\geq 5$  mg de sacubitrilo/5 mg de valsartán/Kg/día (2 veces y 0,03 veces la MDRH sobre la base de la AUC de valsartán y LBQ657, respectivamente). **HIPERVAL® PLUS** es teratogénico sobre la base de una baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas maternas, que se observó en los conejos tratados con dosis de sacubitrilo y valsartán  $\geq 5$  mg de sacubitrilo / 5 mg de valsartán / kg / día. Los efectos de embriofetales adversos de sacubitrilo y valsartán se atribuyen a la actividad del antagonista del receptor de angiotensina.

Los estudios de desarrollo pre y postnatal en las ratas tratadas con dosis de sacubitrilo de hasta 750 mg/Kg/día (2,2 veces la MDRH sobre la base de la AUC del LBQ657) y con dosis de valsartán de hasta 600 mg/Kg/día (0,86 veces la MDRH sobre la base de AUC) indican que el tratamiento con **HIPERVAL® PLUS** durante la organogénesis, gestación y lactancia puede afectar el desarrollo y supervivencia de las crías.

### **Datos de toxicidad preclínica**

#### ***Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la Fertilidad***

Los estudios de carcinogénesis conducidos en ratones y ratas con sacubitrilo y valsartán no identificaron ningún potencial carcinogénico. La  $C_{max}$  de LBQ657 con la dosis alta de 1200 mg/Kg/día en los ratones macho y hembra fue, respectivamente, de 14 y 16 veces aquella observada en los seres humanos con la Máxima Dosis Recomendada Para Humanos (MDRH). La  $C_{max}$  de LBQ657 en las ratas macho y hembra con la HD de 400 mg/Kg/día fue, respectivamente, de 1,7 y 3,5 veces aquella observada con la MDRH. Las dosis de valsartán estudiadas (dosis alta de 160 y 200 mg/Kg/día en ratones y ratas, respectivamente fueron alrededor de 4 y 10 veces, respectivamente, la MDRH dependiendo de los  $mg/m^2$ .

Los estudios de mutagenicidad y clastogenicidad conducidos con sacubitrilo y valsartán no revelaron ningún efecto a nivel genético ni cromosómico

#### ***Deterioro de la fertilidad***

Sacubitrilo y valsartán no demostró ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas hasta la dosis de 73 mg de sacubitrilo/77 mg de valsartán/Kg/día ( $\leq 1$ ) vez y  $\leq 0,18$  veces la MDRH sobre la base de las AUCs de valsartán y LBQ657, respectivamente).

#### ***Toxicología y / o farmacología animal***

Los efectos de sacubitrilo-valsartán sobre las concentraciones de  $\beta$ -amiloide en el LCR y el tejido cerebral se evaluaron en monos *cynomolgus* jóvenes (de 2 a 4 años) tratados con sacubitrilo-valsartán (24 mg de sacubitrilo / 26 mg de valsartán / kg / día) durante 2 semanas. En este estudio, Hiperval® Plus afectó el aclaramiento de la proteína A $\beta$  en el LCR, aumentando los niveles de la proteína A $\beta$  en el LCR 1-40, 1-42 y 1-38 en el LCR; no hubo un aumento correspondiente en los niveles de la proteína A $\beta$  en el cerebro. Además, en un estudio de toxicología en monos *cynomolgus* tratados con 146 mg de sacubitrilo / 154 mg de valsartán / kg / día durante 39 semanas, no hubo acumulación de  $\beta$ -amiloide en el cerebro.

### **Interacciones medicamentosas**

#### ***Interacciones previstas que determinan una contraindicación***

##### ***Bloqueo Dual Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)***

El uso concomitante de HIPERVAL® PLUS con un IECA está contraindicado debido a que la concomitancia de la inhibición de la neprililina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de producir angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con HIPERVAL® PLUS hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Si se suspende el tratamiento con

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

**HIPERVAL® PLUS**, no se debe comenzar la administración de un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de **HIPERVAL® PLUS**.

El uso concomitante de **HIPERVAL® PLUS** con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2.

Interacciones previstas por las que no se recomienda la coadministración. Se deberá evitar el uso de **HIPERVAL® PLUS** con un ARA II debido a que **HIPERVAL® PLUS** contiene valsartán, un bloqueante del receptor de angiotensina II.

Se deberá evitar el uso de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal (EGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta**

#### ***Estatinas***

Datos obtenidos in vitro indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, **HIPERVAL® PLUS** puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas.

La coadministración de **HIPERVAL® PLUS** llega a duplicar la C<sub>max</sub> de la atorvastatina y sus metabolitos, y el ABC es hasta 1,3 veces mayor.

Se debe proceder con precaución cuando se coadministra **HIPERVAL® PLUS** y una estatina.

No se observaron interacciones droga-droga clínicamente relevantes cuando se coadministraron simvastatina con **HIPERVAL® PLUS**

#### ***Sildenafil***

En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafil al tratamiento con **HIPERVAL® PLUS** en estado estacionario se asociaba con una reducción de la tensión arterial mayor que la observada con **HIPERVAL® PLUS** solo. Por consiguiente, se debe proceder con precaución cuando se comience a administrar sildenafil u otro inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) a pacientes en tratamiento con **HIPERVAL® PLUS**.

### **Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta**

#### ***Diuréticos ahorradores de potasio***

Al igual que otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio puede producir incrementos en el potasio sérico y de creatinina. Si se coadministra **HIPERVAL® PLUS** con estos fármacos, se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio. (Ver Advertencias)

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

***Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo a los Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (Inhibidores COX-2)***

En los pacientes que son adultos mayores, con depleción del volumen (incluso aquellos en tratamiento con diuréticos), o con la función renal comprometida, el uso concomitante de AINEs, que incluyen los inhibidores COX-2 con **HIPERVAL® PLUS** puede resultar en el empeoramiento de la función renal, incluso en una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se deberá monitorear la función renal en forma periódica.

***Litio***

Se han informado incrementos reversibles en las concentraciones de litio sérico y toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de angiotensina II. Se deberán monitorear los niveles de litio sérico durante el uso concomitante con **HIPERVAL® PLUS**. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

***Transportadores:***

El metabolito farmacológicamente activo del sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y OAT3; valsartán es también sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Por consiguiente, la coadministración de **HIPERVAL® PLUS** y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (Ej: rifampicina, ciclosporina) o MRP2 (ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al LBQ657 o al valsartán, respectivamente. Se debe proceder con el cuidado adecuado cuando se comience o finalice un tratamiento concomitante con alguno de estos fármacos.

**Interacciones no significativas**

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas con la coadministración de **HIPERVAL® PLUS** y furosemida, digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, amlopidino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina por vía intravenosa o una asociación de levonorgestrel y etinilestradiol. No se prevé ninguna interacción con atenolol, indometacina, glibenclamida ni cimetidina.

***Interacciones con el CYP450:*** Los estudios de metabolismo in vitro indican que el riesgo de interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450 es bajo porque las isoformas de este citocromo desempeñan un papel limitado en el metabolismo de **HIPERVAL® PLUS** no induce ni inhibe las isoformas de CYP450. (Ver: Características Farmacológicas/Propiedades farmacocinéticas).

### **Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad**

#### **Resumen de los riesgos**

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar **HIPERVAL® PLUS** durante el embarazo.

#### **Embarazo**

Mujeres en edad fértil (y medidas anticonceptivas, si aplica)

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de **HIPERVAL® PLUS**

**HIPERVAL® PLUS** puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal.

La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan las anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. En estudios de reproducción animal, el tratamiento con Hiperval® Plus durante la organogénesis resultó en un aumento de la letalidad embrionofetal en ratas y conejas, y teratogenicidad en conejas. Cuando se detecta un embarazo, se deberá considerar un tratamiento con un fármaco alternativo e interrumpir **HIPERVAL® PLUS**. Sin embargo, si no existe ninguna alternativa adecuada al tratamiento con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, y si se considera que el fármaco salva la vida de la madre, se deberá informar a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2% al 4% y de 15-20%, respectivamente.

#### **Lactancia**

No existe información alguna referida a la presencia de sacubitrilo/valsartán en la leche humana, a los efectos sobre los lactantes amamantados ni a los efectos sobre la producción de leche. Se observó que sacubitrilo/valsartán está presente en la leche de las ratas. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes amamantados a partir de la exposición a sacubitrilo/valsartán, se deberá informar a las mujeres que amamantan que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con **HIPERVAL® PLUS**. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir **HIPERVAL® PLUS** durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

### ***Consideraciones Clínicas***

#### ***Reacciones adversas fetales/neonatales***

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

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

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

#### **Empleo en pediatría**

La seguridad y eficacia de sacubitrilo-valsartán en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca menores a 18 años, que pesen 40 kg o más y que puedan tragar comprimidos enteros, están respaldadas por la reducción respecto del valor inicial a las 12 semanas del NT-proBNP en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego.

#### **Empleo en ancianos**

No se observaron diferencias farmacocinéticas relevantes en pacientes adultos mayores ( $\geq 65$  años) o muy mayores ( $\geq 75$  años) en comparación con la población general

#### **Empleo en insuficiencia hepática**

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

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

### **Empleo en insuficiencia renal**

No se requiere el ajuste de las dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (EGFR 60 a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) a moderada (EGFR 30 a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (EGFR <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) es de 24/26 mg dos veces por día. (Ver Posología/Dosificación – Modo de administración y Advertencias).

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas clínicamente significativas que aparecen en otras secciones del prospecto incluyen:

- Angioedema
- Hipotensión
- Función renal alterada
- Hiperpotasemia

### ***Insuficiencia cardíaca en adultos***

La insuficiencia cardíaca en adultos fue evaluada en un estudio clínico, los pacientes debían completar períodos secuenciales de preinclusión de enalapril y sacubitrilo-valsartán de 15 y 29 días de mediana, respectivamente, antes de ingresar al período aleatorizado doble ciego que comparó sacubitrilo-valsartán y enalapril.

Durante el período de preinclusión con enalapril, el 10,5% de los pacientes suspendieron permanentemente el estudio, 5,6% debido a un evento adverso, más comúnmente disfunción renal (1,7%), hiperpotasemia (1,7%) e hipotensión (1,4%).

Durante el período de preinclusión de sacubitrilo-valsartán, un 10,4% adicional de los pacientes interrumpieron permanentemente el tratamiento, un 5,9% debido a un evento adverso, más comúnmente disfunción renal (1,8%), hipotensión (1,7%) e hiperpotasemia (1,3%). Debido a este diseño de rodaje, las tasas de reacciones adversas descritas a continuación son menores de lo esperado en la práctica.

En el período doble ciego, se evaluó la seguridad en 4.203 pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y 4.229 tratados con enalapril. Los pacientes asignados al azar a sacubitrilo-valsartán recibieron tratamiento durante hasta 4,3 años, con una duración media de exposición de 24 meses; 3.271 pacientes fueron tratados durante más de un año. La interrupción del tratamiento debido a un evento adverso durante el período de doble ciego ocurrió en el 10,7% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y en 12,2% de los pacientes que recibieron enalapril.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de  $\geq 5\%$  en pacientes que fueron tratados con sacubitrilo-valsartán en el período doble ciego del estudio clínico se muestran en la Tabla 2.

La incidencia de angioedema fue del 0,1% en los períodos de rodaje de enalapril y Hiperval® Plus. En el período doble ciego, la incidencia de angioedema fue mayor en los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán que con enalapril (0,5% y 0,2%, respectivamente). La incidencia de angioedema en pacientes de tez negra fue del 2,4% con sacubitrilo-valsartán y del 0,5% con enalapril.

Se notificó ortostasis en el 2,1% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán en comparación con el 1,1% de los pacientes tratados con enalapril durante el período doble ciego del estudio clínico. Se notificaron caídas en el 1,9% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con enalapril.

**Tabla 2. Reacciones adversas informadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados sacubitrilo-valsartán en el período doble ciego**

	Sacubitrilo-valsartán (%)	Enalapril (%)
Hipotensión	18	12
Hiperpotasemia	12	14
Tos	9	13
Mareo	6	5
Insuficiencia renal / insuficiencia renal aguda	5	5

En este ensayo clínico, no se identificaron nuevas reacciones adversas.

#### Insuficiencia cardíaca pediátrica

Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos <18 años capaces de tragar comprimidos, con un peso mayor a 40 kg que recibieron tratamiento con sacubitrilo-valsartán fueron consistentes con las observadas en pacientes adultos.

#### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

Ver en mayor detalle angioedema, hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal, en la sección Advertencias.

#### **Anormalidades de laboratorio**

##### ***Hemoglobina y hematocritos***

Se observaron disminuciones en la hemoglobina / hematocrito de  $> 20\%$  en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Hiperval® Plus y enalapril.

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

Se observaron disminuciones en la hemoglobina / hematocrito de > 20% en aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con Hiperval® Plus y el 9% de los pacientes tratados con valsartán en el período doble ciego de un estudio clínico.

#### ***Creatinina sérica***

Se observaron aumentos en la creatinina sérica de > 50% en aproximadamente el 16% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y enalapril. Durante el período de doble ciego de un estudio clínico, aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y el 21% de los pacientes tratados con valsartán tuvieron aumentos en la creatinina sérica de > 50%.

#### ***Potasio sérico***

Se observaron concentraciones de potasio > 5,5 mEq /L en aproximadamente el 16% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y enalapril. Durante el período doble ciego de un estudio clínico, aproximadamente el 18% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y el 20% de los pacientes tratados con valsartán tenían concentraciones de potasio > 5,5 mEq / L.

### **SOBREDOSIFICACION**

Existen datos limitados disponibles referidos a la sobredosificación con sacubitrilo-valsartán en sujetos humanos. En los voluntarios sanos, se estudiaron las dosis únicas de 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán, y las dosis múltiples de 437 mg de sacubitrilo/463 mg de valsartán (14 días), que fueron bien toleradas.

La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de **HIPERVAL® PLUS**. Se deberá proporcionar un tratamiento sintomático.

Es improbable que se pueda eliminar las drogas de **HIPERVAL® PLUS** mediante hemodiálisis debido a su gran capacidad para unirse a las proteínas.

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

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

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

### **PRESENTACIÓN**

**HIPERVAL® PLUS 50 mg:** Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**HIPERVAL® PLUS 100 mg:** Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT

**HIPERVAL® PLUS** 200 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Mantener en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C. Proteger de la humedad

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN**

**CERTIFICADO N° 59324**

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo [farmacovigilancia@richmondlab.com](mailto:farmacovigilancia@richmondlab.com)

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:  
**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.”

Fecha de revisión última....”



IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-27666296- RICHMOND - Prospectos - Certificado N59.324

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.30 15:56:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.30 15:56:20 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**HIPERVAL® PLUS 200**  
**SACUBITRILO 97 mg/VALSARTÁN 103 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**Vía oral**

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de Hiperval® Plus 200 contiene:

Sacubitrilo ( como sacubitrilo sódico)	97 mg
Valsartán	103 mg
Celulosa microcristalina 102	264,0 mg
Croscaramelosa sódica	16,0 mg
Povidona K30	6,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,6 mg
Estearil fumarato de sodio	5,2 mg
Hipromelosa 2910/5	6,6 mg
Talco	6,6 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,2 mg
Polietilenglicol 8000	1,8 mg
Dióxido de titanio	1,752 mg
Óxido de hierro rojo	0,040 mg
Óxido de hierro negro	0,008 mg

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Hiperval® Plus se administra por vía oral.

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**POSOLÓGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente hasta los 30 °C. Proteger de la humedad.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD DE LA NACIÓN**

**CERTIFICADO N° 59324**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción  
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”



anmat

ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-27666296- RICHMOND - Rotulo secundario PLUS 200 - Certificado N59.324

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.30 15:53:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.30 15:53:56 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**HIPERVAL® PLUS 100**  
**SACUBITRILLO 49 mg/VALSARTÁN 51 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**Vía oral**

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de Hiperval® Plus 100 contiene:

Sacubitrilo (como sacubitrilo sódico)	49 mg
Valsartán	51 mg
Celulosa microcristalina 102	132,0 mg
Croscaramelosa sódica	8,0 mg
Povidona K30	3,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,8 mg
Estearil fumarato de sodio	2,6 mg
Hipromelosa 2910/5	3,3 mg
Talco	3,3 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,6 mg
Polietilenglicol 8000	0,9 mg
Dióxido de titanio	0,851 mg
Óxido de hierro rojo	0,003 mg
Óxido de hierro amarillo	0,046 mg

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

HiperVal® Plus se administra por vía oral.

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente hasta los 30 °C. Proteger de la humedad.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECILIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD DE LA NACIÓN**

**CERTIFICADO N° 59324**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F**

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción  
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”



anmat

ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-27666296- RICHMOND - Rotulo secundario PLUS 100 - Certificado N59.324.

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.30 15:54:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.30 15:54:37 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**HIPERVAL® PLUS 50  
SACUBITRILO 24 mg/VALSARTÁN 26 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Vía oral**

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto Hiperval® Plus 50 contiene:

Sacubitrilo ( como sacubitrilo sódico)	24 mg
Valsartán	26 mg
Celulosa microcristalina 102	66,00 mg
Croscaramelosa sódica	4,00 mg
Povidona K30	1,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,90 mg
Estearil fumarato de sodio	1,30 mg
Hipromelosa 2910/5	1,65 mg
Talco	1,65 mg
Lactosa monohidrato micronizada	0,80 mg
Polietilenglicol 8000	0,45 mg
Dióxido de titanio	0,446 mg
Óxido de hierro rojo	0,002 mg
Óxido de hierro negro	0,002 mg

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Hiperval® Plus se administra por vía oral.

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente hasta los 30 °C. Proteger de la humedad.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD DE LA NACIÓN**

**CERTIFICADO N° 59324**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción  
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”



anmat

ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-27666296- RICHMOND - Rotulo secundario PLUS 50 - Certificado N59.324

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.30 15:54:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.30 15:54:59 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**HIPERVAL® PLUS 200**  
**SACUBITRILO 97 mg/VALSARTÁN 103 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-27666296- RICHMOND - Rotulo primario PLUS 200 - Certificado N59.324

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.30 15:55:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.30 15:55:20 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**HIPERVAL® PLUS 100**  
**SACUBITRILO 49 mg/VALSARTÁN 51 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-27666296- RICHMOND - Rotulo primario PLUS 100 - Certificado N59.324

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.30 15:55:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.30 15:55:40 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**HIPERVAL® PLUS 50**  
**SACUBITRILO 24 mg/VALSARTÁN 26 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.

IF-2021-36957756-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-27666296- RICHMOND - Rotulo primario PLUS 50 - Certificado N59.324

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.30 15:55:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.30 15:55:59 -03:00