

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Valarox 10 mg/80 mg, filmom obložena tableta
Valarox 20 mg/80 mg, filmom obložena tableta
Valarox 10 mg/160 mg, filmom obložena tableta
Valarox 20 mg/160 mg, filmom obložena tableta

INN: rosuvastatin/valsartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Valarox, 10 mg/80 mg, filmom obložena tableta:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin-kalcijuma i 80 mg valsartana.

Valarox, 20 mg/80 mg, filmom obložena tableta:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin-kalcijuma i 80 mg valsartana.

Valarox, 10 mg/160 mg, filmom obložena tableta:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin-kalcijuma i 160 mg valsartana.

Valarox, 20 mg/160 mg, filmom obložena tableta:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin-kalcijuma i 160 mg valsartana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	10 mg/80 mg, filmom obložena tableta	20 mg/80 mg, filmom obložena tableta	10 mg/160 mg, filmom obložena tableta	20 mg/160 mg, filmom obložena tableta
laktoza, bezvodna	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Valarox, 10 mg/80 mg, filmom obložena tableta: tamnoružičaste, okrugle, blago bikonveksne, filmom obložene tablete sa zakošenim ivicama i utisnutom oznakom K4 sa jedne strane tablete.

Valarox, 20 mg/80 mg, filmom obložena tableta: tamnoružičaste, oblika kapsule, blago bikonveksne filmom obložene tablete, sa utisnutom oznakom K3 na jednoj strani tablete.

Valarox, 10 mg/160 mg, filmom obložena tableta: tamnoružičaste, ovalne bikonveksne filmom obložene tablete, sa utisnutom oznakom K2 na jednoj strani tablete.

Valarox, 20 mg/160 mg, filmom obložena tableta: svijetle smeđežute, ovalne bikonveksne filmom obložene tablete, sa utisnutom oznakom K1 na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Valarox je indikovao kao supstituciona terapija za one pacijente kod kojih je uspostavljena odgovarajuća kontrola valsartanom i rosuvastatinom davanim istovremeno, u istim dozama kao u fiksnoj kombinaciji za liječenje hipertenzije kod odraslih pacijenata kod kojih je procijenjeno da postoji

Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.

visoki rizik od prvog kardiovaskularnog događaja (za prevenciju velikih kardiovaskularnih događaja) ili kod kojih se istovremeno javlja jedno od navedenih stanja:

- primarna hiperholesterolemija (tip IIa, uključujući heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju) ili mješovita dislipidemija (tip IIb),
- homozigotna porodična hiperholesterolemija.

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

Prije započinjanja terapije, pacijentu treba propisati standardnu dijetu za snižavanje holesterola koja treba da se nastavi tokom terapije.

Preporučena doza lijeka Valarox je jedna tableta dnevno.

Kombinacija sa fiksnim dozama nije pogodna za početnu terapiju.

Prije prelaska na lijek Valarox, kod pacijenata se mora uspostaviti kontrola sa stabilnim dozama rosuvastatina i valsartana, davanim u isto vrijeme. Doza lijeka Valarox mora biti zasnovana na dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prelaska.

Ako je potrebna promjena doziranja bilo koje aktivne supstance u fiksnoj kombinaciji iz bilo kog razloga (npr. novo dijagnostikovano povezano oboljenje, promjena stanja pacijenta ili uslijed interakcija lijeka), treba ponovo koristiti pojedinačne komponente da bi se utvrdilo doziranje.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Upotreba lijeka Valarox kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindikovana u svim dozama (vidjeti takođe odjeljke 4.3 i 5.2).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina >10 mL/min (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2). Istovremeno korišćenje valsartana sa aliskirenom je kontraindikovano kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60$ mL/min/ $1,73$ m²) (vidjeti odjeljak 4.3).

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Nije bilo povećanja sistemske izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika sa *Child-Pugh* skorom 7 ili nižim. Međutim, primjećena je povećana sistemska izloženost kod ispitanika sa *Child-Pugh* skorom 8 i 9 (vidjeti odjeljak 5.2). Kod ovih pacijenata treba razmotriti procjenu funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.4). Nema iskustava sa ispitanicima sa *Child-Pugh* skorom iznad 9. Lijek Valarox je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (vidjeti odjeljak 4.3).

Lijek Valsartan je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom i kod pacijenata saolestazom (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bezolestaze, doza valsartana ne smije da pređe 80 mg.

Rasa

Zabilježena je povećana sistemska izloženost kod ispitanika azijskog porekla (vidjeti odjeljak 4.3, odjeljak 4.4 i odjeljak 5.2).

Genetski polimorfizam

Poznato je da specifični tipovi genetskog polimorfizma mogu voditi do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti odjeljak 5.2). Za pacijente za koje je poznato da imaju takve specifične tipove genetskog polimorfizma preporučuje se manja dnevna doza rosuvastatina.

Istovremena terapija

Rosuvastatin predstavlja supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) povećan je kada se rosuvastatin primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina u plazmi uslijed interakcija sa tim

transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5). Kad god je moguće, treba uzeti u obzir druge lijekove i, po potrebi, razmotriti privremeni prekid terapije rosuvastatinom. U situacijama kada se istovremena primjena ovih lijekova sa rosuvastatinom ne može izbjeći, treba pažljivo razmotriti odnos rizika i koristi kod istovremene terapije i prilagođavanje doza rosuvastatina (vidjeti odjeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

Bezbijednost i efikasnost lijeka Valarox kod djece mlađe od 18 godina nisu utvrđene. Ne preporučuje se primjena lijeka Valarox kod pacijenata mlađih od 18 godina.

4.3. Kontraindikacije

U vezi sa lijekom Valarox:

- Preosjetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

U vezi sa rosuvastatinom:

- Aktivno oboljenje jetre uključujući nerazjašnjen, perzistentan porast transaminaza u serumu i svako povećanje transaminaza koje 3 x prelazi gornju graničnu vrijednost (GGV),
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 30 \text{ mL/min}$),
- Miopatija,
- Istovremena terapija kombinacijom sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5.),
- Istovremena terapija ciklosporinom,
- Trudnoća i laktacija i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mjere.

U vezi sa valsartanom:

- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza,
- Drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.6),
- Istovremeno korištenje valsartana sa lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovano je kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Dejstva na bubrege

Proteinurija, otkrivena testiranjem pomoću kontrolnog štapića i pretežno tubularnog porijekla, primjećena je kod pacijenata koji su liječeni velikim dozama rosuvastatina, naročito 40 mg, i bila je prolazna ili povremena u većini slučajeva. Pokazalo se da se sa pojavom proteinurije nije moglo predvidjeti akutno ili progresivno oboljenje bubrega (vidjeti odjeljak 4.8). Stopa prijavljivanja ozbiljnih renalnih događaja povezanih sa upotrebom lijeka u postmarketinškom periodu bila je veća sa dozom od 40 mg. ANA procjenu funkcije bubrega treba uzeti u obzir tokom rutinskih pregleda pacijenata koji se liječe dozama od 30 ili 40 mg.

Trenutno nema iskustava o bezbijednoj primjeni kod pacijenata sa klirensom kreatinina $< 10 \text{ mL/min}$ i kod pacijenata na dijalizi, pa bi zbog toga valsartan trebalo oprezno koristiti kod ovih pacijenata. Nije potrebno prilagođavanje doze kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina $> 10 \text{ mL/min}$ (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Istovremeno korišćenje lijekova iz grupe ARB - uključujući valsartan - ili iz ACEI grupe sa aliskirenom je kontraindikovano kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Dejstva na skeletne mišiće

Dejstva na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza zabilježena su kod pacijenata liječenih rosuvastatinom sa svim dozama, a naročito sa dozama $> 20 \text{ mg}$. Zabilježeni su i veoma rijetki slučajevi rabdomiolize sa upotrebom ezetimiba u kombinaciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamske interakcije se ne mogu isključiti (vidjeti odjeljak 4.5), pa se savjetuje oprez pri njihovoj kombinovanoj upotrebi. Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, stopa prijavljivanja rabdomiolize povezane sa upotrebom rosuvastatina nakon pojave lijeka na tržištu veća je sa dozom od 40 mg.

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju de novo ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Valarox potrebno je prekinuti u

Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.

slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) ne treba mjeriti nakon fizičkog napora ili ukoliko postoji bilo koji relevantni uzrok povećanja vrijednosti CK, jer je tako dobijene rezultate teško analizirati. Ako je vrijednost CK značajno povišena prije početka terapije ($>5 \times \text{GGV}$), u roku od 5 do 7 dana treba sprovesti ponovno testiranje da bi se potvrdili rezultati. Ako ponovni test potvrdi CK prije početka terapije na nivou koji je $>5 \times \text{GGV}$, ne treba počinjati sa terapijom.

Prije terapije

Lijek Valarox, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. Ovi faktori uključuju:

- oštećenje funkcije bubrega,
- hipotiroidizam,
- ličnu ili porodičnu anamnezu sa nasljednim oboljenjima mišića,
- raniju pojavu mišićne toksičnosti sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili fibratima,
- zloupotrebu alkohola,
- starost >70 godina,
- situacije kada može da se javi povećana koncentracija u plazmi (vidjeti odjeljke 4.2, 4.5 i 5.2),
- istovremenu upotrebu fibrata.

Kod ovih pacijenata korist terapije treba procijeniti u odnosu na rizik, a istovremeno se preporučuje kliničko praćenje. Ukoliko su vrijednosti CK značajno povišene ($>5 \times \text{GGV}$), ne treba započinjati terapiju.

Za vrijeme terapije

Pacijentima treba reći da odmah prijave neobjašnjiv bol u mišićima, slabost ili grčeve, naročito ako su povezani sa osjećajem slabosti ili povišenom tjelesnom temperaturom. Kod tih pacijenata treba mjeriti vrijednost CK. Terapiju treba prekinuti ako se vrijednost CK značajno poveća ($>5 \times \text{GGV}$) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i prouzrokuju svakodnevnu nelagodnost (čak iako je vrijednost CK $\leq 5 \times \text{GGV}$). Ako simptomi nestanu i vrijednost CK se normalizuje, treba razmotriti ponovno uvođenje lijeka Valarox ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze sa najmanjom dozom i uz pažljivo praćenje. Rutinsko praćenje vrijednosti CK nije obavezno kod asimptomatskih pacijenata. Veoma rijetko su zabilježeni slučajevi imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) tokom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM klinički karakterišu proksimalna slabost mišića i povišena koncentracija kreatin kinaze, koja se održava uprkos prekidu terapije statinima.

U kliničkim istraživanjima nije bilo dokaza o povećanju dejstva na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su dobijali rosuvastatin i istovremenu terapiju. Međutim, povećana incidenca miozitisa i miopatije bila je primjećena kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrinske kiseline, uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se daje istovremeno sa nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga se ne preporučuje kombinovana primjena lijeka Valarox i gemfibrozila. Korist daljih promjena koncentracije lipida kombinovanom upotrebom lijeka Valarox sa fibratima ili niacinom treba pažljivo procijeniti u odnosu na potencijalni rizik od ovih kombinacija. Doze od 30 mg i 40 mg su kontraindikovane ako se istovremeno koriste fibrati (vidjeti odjeljke 4.5 i 4.8).

Kombinacija sa rosuvastatinom i fusidinskom kiselinom se ne preporučuje. Bilo je izvještaja o rabdomiolizi (uključujući i neke smrtno ishode) kod pacijenata koji su primali tu kombinaciju (vidjeti odjeljak 4.5).

Lijek Valarox ne treba koristiti ni kod jednog pacijenta sa akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili kod pacijenata koji imaju predispoziciju za razvoj bubrežne insuficijencije kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veće operacije, trauma, teški metabolički i endokrini poremećaji i poremećaji elektrolita, ili nekontrolisani epileptički napadi).

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje

lijekom Valarox treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene <ime lijeka> bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESSa, liječenje lijekom Valarox u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

Dejstva na jetru

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, lijek Valarox treba pažljivo koristiti kod pacijenata koji konzumiraju pretjerane količine alkohola i/ili imaju bolesti jetre u anamnezi.

Preporučuje se sprovođenje testova funkcije jetre prije započinjanja terapije i 3 mjeseca nakon toga. Lijek Valarox treba obustaviti ili smanjiti dozu ako je koncentracija transaminaza u serumu 3 puta veća od gornje granične vrijednosti. Stopa prijavljivanja ozbiljnih hepatičkih događaja (koji se uglavnom odnose na povećanje vrijednosti transaminaza jetre) u postmarketinškom periodu bila je veća sa dozom od 40 mg.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom prouzrokovanom hipotireoidizmom ili nefrotskim sindromom, prije započinjanja terapije lijekom Valarox treba prvo liječiti osnovno oboljenje.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanje izloženosti kod ispitanika azijskog porijekla u poređenju sa bijelom rasom (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu uočena je kod ispitanika koji su primali rosuvastatin istovremeno sa različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji sa ritonavirovom. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina kod HIV pozitivnih pacijenata koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi kada se određuju početne doze ili titracijom povećavaju doze rosuvastatina kod pacijenata liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istovremena primjena inhibitora proteaze dok se ne prilagodi doza rosuvastatina (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.5).

Intersticijalna bolest pluća

Kao izuzetak, sa nekim statinima zabilježeni su slučajevi intersticijalne bolesti pluća, naročito kod dugotrajne terapije (vidjeti odjeljak 4.8). Simptomi mogu da uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (zamor, gubitak tjelesne mase i povišena tjelesna temperatura). Ako se posumnja da se kod pacijenta javila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti terapiju statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da statini kao klasa lijekova povećavaju koncentraciju glukoze u krvi i kod nekih pacijenata sa visokim rizikom od nastanka dijabetesa, a mogu dovesti i do hiperglikemije tamo gde je dijabetes odgovarajuće regulisan. Ovaj rizik, međutim, nije dovoljno veliki u poređenju sa smanjenjem vaskularnog rizika sa statinima i zbog toga on ne bi trebalo da bude razlog za prekid terapije statinom. Pacijente sa rizikom (preprandijalna glukoza od 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pratiti i klinički i biohemijski u skladu sa nacionalnim smjernicama.

U studiji JUPITER, zabilježena ukupna frekvencija dijabetes melitusa bila je 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom kod pacijenata sa preprandijalnom glukozom 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L.

Hiperkalemija

Ne preporučuje se istovremena upotreba sa suplementima kalijuma, diureticima koji štede kalijum, zamjenama za kuhinjsku so koje sadrže kalijum ili drugim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju kalijuma (heparin, itd.). Po potrebi treba sprovesti praćenje koncentracije kalijuma.

Pacijenti sa gubitkom natrijuma i/ili volumena

Kod pacijenata kod kojih je došlo do značajnijeg gubitka natrijuma i/ili volumena, kao što su oni koji dobijaju velike doze diuretika, u rijetkim slučajevima se može javiti simptomatska hipotenzija nakon započinjanja terapije valsartanom. Gubitak natrijuma i/ili volumena treba korigovati prije uvođenja terapije valsartanom, na primjer smanjivanjem doze diuretika.

Stenoza bubrežne arterije

Nije dokazana bezbjednost upotrebe valsartana kod pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog bubrega koji je u funkciji.

Kratkotrajna primjena valsartana kod dvanaest pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom kao

posljedicom unilateralne stenoze bubrežne arterije nije dovela do značajnih promjena u renalnoj hemodinamici, kreatinina u serumu ili azota iz uree u krvi (BUN). Međutim, drugi lijekovi koji utiču na sistem renin-angiotenzin mogu da povećaju koncentraciju uree u krvi i kreatinina u serumu kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije, zbog toga se preporučuje praćenje funkcije bubrega kada se ovi pacijenti liječe valsartanom.

Transplantacija bubrega

Trenutno nema iskustava o bezbjednoj upotrebi valsartana kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti transplantaciji bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Pacijente sa primarnim hiperaldosteronizmom ne treba liječiti valsartanom zato što njihov renin-angiotenzin sistem nije aktiviran.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa drugim vazodilatatorima, posebna pažnja se mora obratiti kod pacijenata koji pate od stenoze arterije ili mitralnog zaliska, ili hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije (HOCM).

Trudnoća

Terapiju antagonistima receptora angiotenzina II (AIIIRA) ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije lijekovima AIIIRA grupe neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje lijekovima AIIIRA grupe treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba započeti alternativnu terapiju (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.6).

Angioedem u anamnezi

Angioedem, uključujući oticanje larinksa i glotisa, koje dovodi do opstrukcije disajnih puteva, i/ili oticanje lica, usana, farinksa i/ili jezika, bio je zabilježen kod pacijenta liječenih valsartanom; kod nekih od ovih pacijenata pojava angioedema u prošlosti je bila povezana sa primjenom drugih lijekova, uključujući i ACE inhibitore. Primjenu lijeka Valarox treba odmah prekinuti kod pacijenata kod kojih se razvije angioedem i ne smije se ponovo primjenjivati.

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem zabilježen je kod pacijenata liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan (vidjeti dio 4.8). Ti su se pacijenti javili s bolovima u trbuhu, mučninom, povraćanjem i proljevom. Simptomi su se povukli nakon prestanka uzimanja antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, treba prekinuti primjenu valsartana/indapamida i započeti odgovarajuće praćenje dok se simptomi potpuno ne povuku.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoji dokaz da istovremena upotreba ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i slabljenja renalne funkcije (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kroz kombinovanu upotrebu ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, ona se može sprovoditi samo pod nadzorom ljekara specijaliste i pod uslovom da se često i pažljivo prate funkcija bubrega, elektroliti i krvni pritisak.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju se koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lijek Valarox sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

U vezi sa valsartanom

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomoću lijekova iz grupe ARB, ACEI ili aliskirena:

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kroz kombinovanu upotrebu ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih reakcija na lijek kao što su hipotenzija, hiperkalemija i

slabljenje renalne funkcije (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa upotrebom pojedinačnog lijeka koji djeluje na sistem RAAS (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Ne preporučuje se istovremena primjena sa sljedećim lijekovima:

Litijum

Zabilježeno je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnost prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora. Zbog nedostatka iskustava sa istovremenom upotrebom valsartana i litijuma, ova kombinacija se ne preporučuje. Ako se utvrdi da je ona neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu.

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma, zamjene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum i druge supstance koje mogu da povećaju koncentraciju kalijuma

Ako se lijekovi koji utiču na koncentraciju kalijuma smatraju neophodnim u kombinaciji sa valsartanom, savjetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

Neophodan je oprez kod istovremene primjene sa sljedećim lijekovima

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (>3 g/dnevno) i neselektivne lijekove NSAIL grupe

Kada se antagonisti angiotenzina II primenjuju istovremeno sa lijekovima NSAIL grupe može se javiti slabljenje antihipertenzivnog dejstva. Osim toga, istovremena terapija antagonistima angiotenzina II i lijekovima NSAIL grupe može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i do povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Zbog toga se preporučuje praćenje renalne funkcije na početku terapije, kao i odgovarajuća hidracija pacijenta.

Transporteri

Podaci *in vitro* ukazuju na to da valsartan predstavlja supstrat transportera hepatičkog preuzimanja OATP1B1/OATP1B3 i transportera hepatičkog efluksa MRP2. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Istovremena primjena inhibitora transportera preuzimanja (npr. rifampin, ciklosporin) ili transportera efluksa (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Treba primijeniti odgovarajuće mjere njege prilikom otpočinjanja ili završavanja istovremene terapije pomenutim lijekovima.

Ostalo

U studijama interakcija lijekova sa valsartanom nisu pronađene klinički značajne interakcije sa valsartanom ili sa bilo kojom od sljedećih supstanci: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohloriazid, amlodipin, glibenklamid.

Pedijatrijska populacija

U hipertenziji kod djece i adolescenata, gdje su osnovni poremećaji bubrega česti, savjetuje se oprez kada se valsartan upotrebljava istovremeno sa drugim lijekovima koji inhibiraju sistem renin-angiotenzin-aldosteron, što može da poveća koncentraciju kalijuma u serumu. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu.

U vezi sa rosuvastatinom

Dejstvo istovremeno primjenjenih lijekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin predstavlja supstrat za neke transportne proteine, uključujući transporter hepatičkog preuzimanja OATP1B1 i transporter hepatičkog efluksa BCRP. Istovremena primjena rosuvastatina sa lijekovima koji su inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije (vidjeti odjeljke 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Ciklosporin: Tokom istovremene terapije rosuvastatinom i ciklosporinom, vrijednosti PIK-a za rosuvastatin su bile prosječno 7 puta veće od onih koje su zabilježene kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tabelu 1). Rosuvastatin je kontraindikovano kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin (vidjeti odjeljak 4.3). Istovremena primjena nije uticala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremena primjena inhibitora proteaze može značajno da poveća izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tabelu 1). Na primjer, u jednom farmakokinetičkom ispitivanju istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i fiksne kombinacije dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) kod zdravih dobrovoljaca bila je povezana sa povećanjem od približno tri puta i sedam puta za vrijednosti PIK i C_{max} rosuvastatina u stanju

**Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.**

ravnoteže, tim redoslijedom. Istovremena upotreba rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se uzeti u obzir nakon pažljivog razmatranja prilagođavanja doza rosuvastatina zasnovanog na očekivanom povećanju izloženosti rosuvastatina (vidjeti odjeljke 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozil i drugi lijekovi za snižavanje nivoa lipida: Istovremena primjena rosuvastatina i gemfibrozila dovela je do dvostrukog povećanja vrijednosti C_{max} i PIK za rosuvastatin (vidjeti odjeljak 4.4).

Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije ne očekuju se farmakokinetički relevantne interakcije sa fenofibratima, međutim, mogu se javiti farmakodinamske interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i niacin (nikotinska kiselina) u dozama za snižavanje lipida (> ili jednake 1 g/dnevno) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerovatno zato što oni mogu da izazovu miopatiju i kada se daju samostalno. Doze od 30 mg i 40 mg su kontraindikovane sa istovremenom upotrebom fibrata (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti sa dozom od 5 mg.

Ezetimib: Istovremena upotreba 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba dovela je do povećanja vrijednosti PIK rosuvastatina od 1,2 puta kod hiperholesterolemičkih subjekata (Tabela 1). Međutim, farmakodinamske interakcije, u svjetlu neželjenih dejstava, između lijeka Valarox i ezetimiba ne mogu se isključiti (vidjeti odjeljak 4.4).

Antacid: Istovremena primjena rosuvastatina sa suspenzijama antacida koje sadrže aluminijum i magnezijum- hidroksid dovela je do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi od približno 50%. Ovo dejstvo je bilo ublaženo kada se antacid davao 2 sata poslije lijeka Valarox. Klinički značaj ove interakcije nije ispitivan.

Eritromicin: Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina dovela je do smanjenja vrijednosti PIK od 20% i smanjenja vrijednosti C_{max} od 30% rosuvastatina. Ova interakcija je možda izazvana povećanjem pokretljivosti crijeva prouzrokovanim eritromicinom.

Tikagrelor: Tikagrelor može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako točan mehanizam nije poznat, u nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rabdomiolize

Enzimi citohroma P450: Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor citohrom P450 izoenzima. Pored toga, rosuvastatin je slab supstrat ovih izoenzima. Zbog toga se ne očekuju interakcije sa lijekovima kao posljedica metabolizma posredstvom citohroma P450. Nisu primjećene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcije koje zahtijevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (vidjeti takođe Tabelu 1): Kada je neophodna istovremena primjena rosuvastatina sa drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, doze rosuvastatina treba prilagoditi. Započeti sa dozom rosuvastatina od 5 mg jednom dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (PIK) približno 2 puta ili više. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne premašuje izloženost koja odgovara dnevnoj dozi rosuvastatina od 40 mg uzetoj bez lijekova sa kojima postoji interakcija, na primjer, doza rosuvastatina od 20 mg sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta) i doza rosuvastatina od 10 mg sa kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje 3,1 puta).

Za lijekove koji uzrokuju povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od 2 puta nije potrebno sniziti početnu dozu, ali je potreban oprez u slučaju povećanja doze rosuvastatina iznad 20 mg.

Tabela 1. Dejstvo istovremeno primjenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (PIK; po opadajućem redoslijedu veličina) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Dvostruko ili veće povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC)

Režim doziranja	Režim doziranja rosuvastatina	Promjene u vrijednosti PIK rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) JD 15 dana	10 mg JD, 10 dana	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg DPD do 200 mg DPD, 6 mjeseci	10 mg JD, 10 dana	7,1 puta ↑

**Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.**

Darolutamid 600 mg DPD, 5 dana	5 mg JD, 10 dana	5,2 puta ↑
Regorafenib 160 mg, jedanput dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg JD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta ↑
Roksadustat 200 mg ČPD	10 mg, pojedinačna doza	2,9 puta ↑
Velpatasvir 100 mg jedanput dnevno	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg jedanput dnevno/dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2,6 puta ↑
Teriflunomid	Nije dostupno	2,5 puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jedanput dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,3 puta ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jedanput dnevno, 7 dana	5 mg JD, 7 dana	2,2 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg DPD, 17 dana	20 mg JD, 7 dana	2,1 puta ↑
Kapmatinib 400mg BID	10 mg, pojedinačna doza	2,1 puta ↑
Clopidogrel 300 mg udarna doza, zatim 75 mg na 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2 puta ↑
Tafamidis 61 mg BID 1 & 2 dana, zatim jednom dnevno od 3. do 9. dana	10 mg, pojedinačna doza	2,0 puta ↑
Fostatinib 100 mg dva puta dnevno	20 mg, pojedinačna doza	2,0 puta ↑

Povećanje izloženosti rosvastatinu (AUC) manje od dvostruko

Režim doziranja	Režim doziranja rosvastatina	Promjene u vrijednosti PIK rosvastatina*
Gemfibrozil 600 mg DPD, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta ↑
Febuksostat 120 mg JD	10 mg, pojedinačna doza	1,9 puta ↑
Eltrombopag 75 mg JD, 10 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg DPD, 7 dana	10 mg JD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg DPD, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg DPD	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg JD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta ↑**
Ezetimib 10 mg JD, 14 dana	10 mg, JD, 14 dana	1,2 puta ↑**

Sniženje izloženosti rosvastatinu (AUC)

Režim doziranja	Režim doziranja rosvastatina	Promjene u vrijednosti PIK rosvastatina*
Eritromicin 500 mg ČPD, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baicalin 50 mg TPD, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓

* Podaci koji su dati u obliku promjene od x puta predstavljaju prost odnos između istovremene primjene sa datim lijekom i pojedinačne primjene rosvastatina. Podaci koji su dati kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na pojedinačnu primjenu rosvastatina.

Povećanje je označeno sa „↑“, odsustvo promjene sa „↔“, smanjenje sa „↓“.

** Nekoliko studija interakcija obavljeno je pri različitim doziranjima rosvastatina, a u tabeli je prikazan najznačajniji odnos

JD = jednom dnevno; DPD = dva puta dnevno; TPD = tri puta dnevno; ČPD = četiri puta dnevno

Sljedeći lijekovi/kombinacije nemaju klinički značajan utjecaj na izloženost rosvastatinu (AUC) tijekom istodobne primjene: Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana; Fenofibrat 67 mg TPD, 7 dana; Flukonazol 200 mg JD, 11 dana; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg DPD, 8 dana; Ketokonazol 200 mg DPD, 7 dana; Rifampin 450 mg JD, 7 dana; Silimarin 140 mg TPD, 5 dana.

Dejstvo rosvastatina na istovremeno primijenjene lijekove

Antagonisti vitamina K: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, započinjanje terapije ili

**Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.**

povećavanje doze lijeka Valarox titracijom kod pacijenata koji istovremeno dobijaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili neki drugi kumarinski antikoagulansi) može da dovede do povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (INR). Prekid terapije ili smanjivanje doze lijeka Valarox titracijom može da dovede do smanjenja INR. U ovim situacijama, poželjno je odgovarajuće praćenje INR-a.

Oralna kontraceptivna sredstva/terapija za nadoknadu hormona (HRT): Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnog kontraceptiva dovela je do povećanja vrijednosti PIK za etinil-estradiol od 26% i za norgestrel od 34%. Ovo povećanje nivoa u plazmi treba imati u vidu prilikom odabira doze oralnih kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za osobe koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i terapiju za nadoknadu hormona, ali se ne mogu isključiti slična dejstva. Ova kombinacija je u velikoj mjeri bila korištena kod žena u kliničkim istraživanjima i bila je dobro tolerisana.

Ostali lijekovi

Digoksin: Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije ne očekuju se klinički značajne interakcije sa digoksinom.

Fusidinska kiselina: Nisu sprovedene studije interakcije sa rosuvastatinom i fusidinskom kiselinom. Kao i sa drugim statinima, događaji povezani sa mišićima, uključujući rabdomiolizu, bili su zabilježeni u postmarketinškom iskustvu, prilikom istovremene primjene rosuvastatina i fusidinske kiseline.

Stoga se kombinacija rosuvastatina i fusidinske kiseline ne preporučuje. Ako je moguće, preporučuje se privremeno obustavljanje terapije rosuvastatinom. Ako je ta terapija neizbježna, pacijenta treba pažljivo nadzirati.

Pedijatrijska populacija: Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih pacijenata. Step en interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lijek Valarox je kontraindikov an u periodu trudnoće i dojenja.

Trudnoća

Žene u reproduktivnom periodu moraju da sprovedu odgovarajuće kontraceptivne mjere.

Pošto su holesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola ključni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze prevazilazi prednosti terapije tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pružila su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti odjeljak 5.3). Ako pacijentkinja zatrudni tokom upotrebe ovog lijeka, terapiju treba hitno prekinuti.

Ne preporučuje se upotreba antagonista receptora angiotenzina II tokom prvog trimestra trudnoće (vidjeti odjeljak 4.4). Upotreba lijekova AIIIRA grupe je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili ubjedljivi, međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku sa inhibitorima receptora angiotenzina II (AIIIRA), može postojati sličan rizik sa ovom vrstom lijekova. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije lijekovima AIIIRA grupe neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje lijekovima AIIIRA grupe treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji lijekovima AIIIRA grupe u drugom i trećem trimestru trudnoće dovodi do toksičnih dejstava na fetus kod ljudi (oslabljena renalna funkcija, oligohidramnion, usporena osifikacija lobanje) i na novorođenčad (renalna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti odjeljak 5.3 „Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka“).

Ako je do izloženosti došlo od drugog trimestra trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba provjeriti ultrazvukom.

Novorođenčad čije su majke uzimale lijekove AIIIRA grupe treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljenih izvješća ukazuju na prisutnost rosuvastatina u majčinom mlijeku. Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko pacova. Zbog mehanizma djelovanja rosuvastatina, postoji

potencijalni rizik od nuspojava kod dojenčeta. Rosuvastatin je kontraindiciran tokom dojenja..

Zbog toga što nema dostupnih podataka o upotrebi valsartana tokom dojenja, on se ne preporučuje i prednost se daje alternativnim terapijama kod kojih je bezbjednosni profil tokom dojenja bolje utvrđen, naročito tokom dojenja novorođenčadi i prijevremeno rođenih beba.

Fertilitet

Nema poznatih učinaka na plodnost nakon primjene rosuvastatina..

Valsartan nije imao neželjena dejstva na reproduktivni učinak kod mužjaka i ženki pacova pri oralnim dozama i do 200 mg/kg/dnevno. Ova doza je 6 puta veća od maksimalne preporučene doze kod ljudi na osnovu mg/m² (proračun na osnovu oralne doze od 320 mg/dnevno i tjelesne mase pacijenta od 60 kg).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju rosuvastatina na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama. Međutim, na osnovu njegovih farmakodinamskih svojstava, nije vjerovatno da će rosuvastatin uticati na ove sposobnosti. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanjem mašinama treba uzeti u obzir da se tokom terapije može javiti vrtoglavica.

Nisu radene studije o uticaju lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanjem mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno može javiti vrtoglavica ili umor.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Neželjene reakcije zabilježene primjenom rosuvastatina su obično blage i prolazne. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, kod manje od 4% pacijenata liječenih rosuvastatinom terapija je bila prekinuta zbog neželjenih reakcija.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa valsartanom kod odraslih pacijenata sa hipertenzijom, ukupna incidenca pojave neželjenih reakcija na lijek (NRL) bila je slična kao kod placeba i bila je u skladu sa farmakologijom valsartana. Djeluje da incidenca NRL nije bila povezana sa dozom ili trajanjem terapije, a takođe nije pokazana povezanost sa polom, starošću ili rasom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Na osnovu kliničkih ispitivanja i obimnog postmarketinškog iskustva, sljedeća tabela predstavlja profil neželjenih reakcija za rosuvastatin. Neželjene reakcije navedene u nastavku klasifikovane su prema učestalosti i prema sistemima organa (SOC).

- Veoma često (≥ 1/10)
- Često (≥ 1/100 do < 1/10)
- Povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100)
- Rijetko (≥ 1/10000 do < 1/1000)
- Veoma rijetko (<1/10000)
- Nije poznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)

NRL zabilježene u kliničkim ispitivanjima, postmarketinškom iskustvu i laboratorijskim nalazima, nabrojane su u nastavku prema sistemima organa.

MedDRA Klasifikacija prema klasi sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Valsartan	Rosuvastatin
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Trombocitopenija	Nepoznato	Rijetko
	Smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, neutropenija	Nepoznato	-
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	Reakcije preosetljivosti uključujući angioedem	-	Rijetko
	Preosetljivost uključujući serumsku bolest	Nepoznato	-
<i>Endokrini poremećaji</i>	Dijabetes melitus ¹	-	Često
<i>Poremećaji</i>	Povećanje kalijuma u serumu,	Nepoznato	-

**Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.**

<i>metabolizma i ishrane</i>	hiponatremija		
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	Depresija	-	Nepoznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Vrtoglavica, glavobolja	-	Često
	Polineuropatija, gubitak pamćenja	-	Veoma rijetko
	Periferna neuropatija, poremećaji sna (uključujući nesanicu i noćne more), miastenija gravis	-	Nepoznato
	Okularna miastenija	-	Nepoznato
<i>Poremećaji oka</i>	Vertigo	Povremeno	-
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Vaskulitis	Nepoznato	-
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Dispneja	-	Nepoznato
	Kašalj	Povremeno	Nepoznato
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Bol u abdomenu	Povremeno	Često
	Mučnina	-	Često
	Konstipacija	-	Često
	Pankreatitis	-	Rijetko
	Dijareja	-	Nepoznato
	Intestinalni angioedem	Vrlo rijetko	-
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Hepatitis	-	Veoma rijetko
	Žutica	-	Veoma rijetko
	Povećane vrijednosti transaminaze jetre	-	Rijetko
	Povećanje vrijednosti parametara koji ukazuju na funkciju jetre uključujući porast bilirubina u serumu	Nepoznato	-
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Osip, pruritus	Nepoznato	Povremeno
	Urtikarija	-	Povremeno
	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	-	Nepoznato
	Angioedem	Nepoznato	-
	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	-	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Mijalgija	Nepoznato	Često
	Miopatija (uključujući miozitis)	-	Rijetko
	Rabdomioliza	-	Rijetko
	Artralgija	-	Veoma rijetko
	Imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija	-	Nepoznato
	Poremećaji tetiva, ponekad komplikovani rupturom	-	Nepoznato
	Sindrom nalik lupusu, ruptura mišića	-	Rijetko
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Hematurija	-	Veoma rijetko
	Insuficijencija bubrega i oštećenje funkcije bubrega, porast kreatinina u serumu	Nepoznato	-
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Ginekomastija	-	Veoma rijetko
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene</i>	Astenija	-	Često
	Edem	-	Nepoznato
	Umor	Povremeno	-

¹ Učestalost će zavisiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (preprandijalna glukoza $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidenca neželjenih reakcija na lijek ima tendenciju da bude zavisna od doze.

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Dejstva na bubrege: Proteinurija, otkrivena testiranjem pomoću kontrolnog štapića i koja je pretežno tubularnog porijekla, zabilježena je kod pacijenata koji su liječeni rosuvastatinom. Promjene sadržaja proteina u urinu od „bez“ ili „tragova“ do „++“ ili više bile su zabilježene kod $<1\%$ pacijenata u nekom

Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.

periodu tokom terapije sa dozama od 10 mg i 20 mg, i kod približno 3% pacijenata liječenih sa 40 mg. Manje povećanje u promjeni sa „bez“ ili „tragova“ do „+“ bilo je zabilježeno sa dozom od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjila ili nestala spontano, sa nastavkom terapije. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva do sada nije utvrđena uzročna povezanost proteinurije i akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega.

Hematurija je bila zabilježena kod pacijenata liječenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je učestalost pojave mala.

Dejstva na skeletne mišiće: Dejstva na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza sa akutnom insuficijencijom bubrega ili bez nje zabilježena su kod pacijenata liječenih rosuvastatinom sa svim dozama, a naročito sa dozama >20 mg.

Zabilježeno je dozno-zavisno povećanje vrijednosti CK kod pacijenata koji su uzimali rosuvastatin. U većini slučajeva ono je bilo blago, asimptomatsko i prolazno. Ako je vrijednost CK povišena (>5xGGV), terapiju treba prekinuti (vidjeti odjeljak 4.4).

Dejstva na jetru: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, zabilježeno je dozno-zavisno povećanje vrijednosti transaminaza kod malog broja pacijenata koji su uzimali rosuvastatin. U većini slučajeva ono je bilo blago, asimptomatsko i prolazno.

Sa nekim statinima zabilježena su sljedeća neželjena dejstva:

- Seksualna disfunkcija,
- Izuzetno slučajevi intersticijalne bolesti pluća, naročito kod dugotrajne terapije (vidjeti odjeljak 4.4).

Stope prijavljivanja rabdomiolize i ozbiljnih događaja povezanih sa bubrezima i jetrom (koji se uglavnom sastoje od povećanja vrijednosti transaminaza jetre) veće su sa dozom od 40 mg.

Pedijatrijska populacija

Povećanje kreatin kinaze >10 x GGV i mišićni simptomi nakon vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti češće su primijećeni kod dece i adolescenata nego kod odraslih u kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje (vidjeti odjeljak 4.4). U vezi drugih promjena, bezbjednosni profil rosuvastatina bio je sličan kod djece i adolescenata kao i kod odrasle populacije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje valsartanom može da izazove izraženu hipotenziju, što može da dovede do smanjenog nivoa svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka.

Terapija

Terapijske mjere zavise od vremena unosa, kao i vrste i težine simptoma - stabilizacija stanja cirkulacije je od primarne važnosti.

Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i treba sprovesti korigovanje soli i volumena.

Ne može se očekivati da se valsartan može ukloniti hemodijalizom.

Ne postoji posebna terapija u slučaju predoziranja rosuvastatinom. Ako dođe do predoziranja, pacijenta treba liječiti simptomatski i, po potrebi, preduzeti suportivne mjere. Treba pratiti funkciju jetre i vrijednost CK. Malo je vjerovatno da hemodijaliza može biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sredstva koja smanjuju lipide u serumu; Inhibitori HMG CoA reduktaze, ostale kombinacije

ATC šifra: C10BX10

Valsartan

Valsartan je snažan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (Ang II) koji ispoljava aktivnost nakon oralne upotrebe. Valsartan djeluje selektivno na podtip receptora AT₁, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Povećana koncentracija Ang II u plazmi nakon blokade AT₁ receptora valsartanom može da stimuliše deblokirane AT₂ receptore, za koje se smatra da deluju kao protivteža dejstvu AT₁ receptora. Valsartan ne ispoljava nikakvu parcijalnu agonističku aktivnost na AT₁ receptorima i ima mnogo veći (oko 20000 puta) afinitet za AT₁ receptore nego za AT₂ receptore. Nije poznato da valsartan vezuje ili blokira receptore drugih hormona niti jonskih kanala za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE (poznat i kao kininaza II), koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II i razgrađuje bradikinin. Pošto nema dejstva na ACE i nema pojačavanja dejstva bradikina ili supstance P, malo je vjerovatno da je primjena angiotenzin II antagonista povezana sa kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima je valsartan poređen sa ACE inhibitorom, incidenca suhog kašlja je bila značajno manja ($P < 0,05$) kod pacijenata liječenih valsartanom nego kod onih koji su liječeni ACE inhibitorom (2,6% naspram 7,9%). U kliničkim ispitivanjima sa pacijentima koji su u anamnezi imali suhi kašalj tokom terapije ACE inhibitorima, kod 19,5% ispitanika u studiji koji su dobijali valsartan i kod 19,0% onih koji su dobijali tiazidne diuretike javio se kašalj, u poređenju sa 68,5% onih koji su liječeni ACE inhibitorom ($P < 0,05$).

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava stopu pretvaranja 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzima A u mevalonat, prethodnik holesterola. Primarno mjesto djelovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za snižavanje nivoa holesterola.

Rosuvastatin povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelija, pojačavajući preuzimanje i katabolizam LDL-a i inhibira hepatičku sintezu VLDL-a, čime se smanjuje ukupni broj VLDL i LDL čestica.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Valsartan

Nakon pojedinačne oralne primjene valsartana, maksimalna koncentracija valsartana u plazmi dostiže se za 2-4 sata nakon primjene tableta, i za 1-2 sata nakon primjene rastvora. Prosječna apsolutna bioraspoloživost je 23% sa tabletnom formulacijom i 39% sa rastvorom. Hrana smanjuje izloženost valsartanu (kako je pokazala vrijednost PIK) za oko 40% i maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, iako su periodu od približno 8 sati nakon doziranja, koncentracije valsartana u plazmi slične u grupama koje lijek uzimaju na pun i na prazan stomak. Ovo smanjenje vrijednosti PIK, međutim, ne prati klinički značajno smanjenje terapijskog dejstva tako da se valsartan može davati sa hranom ili bez nje.

Rosuvastatin

Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi se dostižu približno 5 sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija

Valsartan

**Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.**

U ravnotežnom stanju volumen distribucije valsartana nakon intravenske primjene je oko 17 litara, što pokazuje da se valsartan ne distribuira ekstenzivno u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri vezuje za proteine iz seruma (94-97%), uglavnom za albumin.

Rosuvastatin

Rosuvastatin se ekstenzivno preuzima u jetri, koja je primarno mjesto sinteze holesterola i klirensa LDL-h. Volumen distribucije rosuvastatina je približno 134 L. Za proteine plazme, uglavnom za albumin, vezuje se približno 90% rosuvastatina.

Biotransformacija

Valsartan

Valsartan ne podliježe biotransformaciji u velikoj mjeri, jer je samo oko 20% doze otkriveno u obliku metabolita. Hidroksilni metabolit je identifikovan u malim koncentracijama u plazmi (manje od 10% vrijednosti PIK valsartana). Ovaj metabolit je farmakološki neaktivan.

Rosuvastatin

Rosuvastatin podliježe metabolizmu u ograničenom stepenu (približno 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma sa humanim hepatocitima pokazala su da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam koji se odvija posredstvom citohroma P450. CYP2C9 je bio glavni uključeni izoenzim, sa 2C19, 3A4 i 2D6 uključenim u manjoj mjeri. Osnovni identifikovani metaboliti bili su N-demetil metaboliti i laktoni. N-demetil metabolit je približno 50% manje aktivan nego rosuvastatin dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Udio rosuvastatina u inhibitornoj aktivnosti HMG-CoA reduktaze u cirkulaciji veći je od 90%.

Eliminacija

Valsartan

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku razlaganja ($t_{1/2\alpha} < 1$ sat i $t_{1/2\beta}$ oko 9 sati). On se primarno eliminiše putem bilijarne ekskrecije u feces (oko 83% doze) i renalne ekskrecije u urin (oko 13% doze), uglavnom u neizmenjenom obliku. Nakon intravenske primjene, plazma klirens valsartana je oko 2 L/h, a njegov renalni klirens je 0,62 L/h (približno 30% od ukupnog klirensa). Poluvrijeme eliminacije valsartana je 6 sati.

Rosuvastatin

Približno 90% doze rosuvastatina se ekskretuje u neizmenjenom obliku u feces (sastavljeno od apsorbovane i neapsorbovane supstance), a preostali dio se ekskretuje u urin. Približno 5% se ekskretuje neizmenjeno u urin. Poluvreme eliminacije iz plazme je približno 20 sati. Poluvreme eliminacije se ne povećava pri većim dozama. Geometrijska sredina klirensa u plazmi je približno 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, hepatičko preuzimanje rosuvastatina uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za hepatičku eliminaciju rosuvastatina.

Linearnost/nelinearnost

Rosuvastatin

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se srazmjerno sa dozom. Nema izmjena u farmakokinetičkim parametrima nakon višestrukih dnevnih doza.

Posebne populacije:

Starost i pol

Nema klinički značajnog uticaja starosti ili pola na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod djece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom bila je slična onoj kod odraslih dobrovoljaca (vidjeti odjeljak „Pedijatrijska populacija“ u nastavku).

Nešto viša sistemska izloženost valsartanu bila je zabilježena kod nekih starijih ispitanika nego kod mlađih ispitanika; međutim, nije se pokazalo da ovo ima bilo kakav klinički značaj.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina su pokazala povećanje od približno 2 puta medijane vrijednosti PIK i C_{max} kod ispitanika azijskog porekla (iz Japana, Kine, Filipina, Vijetnama i Koreje) u poređenju sa bijelom rasom; kod ispitanika azijskog porekla iz Indije javilo se povećanje od približno 1,3 puta u pogledu medijane vrijednosti PIK i C_{max} . Rezultati populacione farmakokinetičke analize nisu pokazali klinički značajne razlike u farmakokinetici između bijele i crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju u kome su učestvovali ispitanici sa različitim stepenom oštećenja bubrega, blago do umjereno oboljenje bubrega nije imalo uticaja na koncentraciju rosuvastatina ili N-demetil metabolita u plazmi. Ispitanici sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) imali su 3 puta veću koncentraciju u plazmi i 9 puta veću koncentraciju N-demetil metabolita u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Koncentracija rosuvastatina u plazmi u ravnotežnom stanju kod ispitanika koji idu na hemodijalizu bila je približno 50% veća u poređenju sa zdravim dobrovoljcima.

Kao što je i očekivano za jedinjenje za koje renalni klirens predstavlja samo 30% od ukupnog plazma klirensa, nije primjećena uzajamna veza između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu. Zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze lijeka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >10 mL/min). Trenutno nema iskustava o bezbjednoj primjeni kod pacijenata sa klirensom kreatinina <10 mL/min i kod pacijenata na dijalizi, zbog toga valsartan treba oprezno koristiti kod ovih pacijenata (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4). Valsartan se u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme i malo je vjerovatno da se može ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju u kome su učestvovali ispitanici sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika sa *Child-Pugh* skorom 7 ili nižim. Međutim, kod dva ispitanika sa *Child-Pugh* skorom 8 i 9 javila se povećana sistemska izloženost koja je bila najmanje 2 puta veća u poređenju sa ispitanicima sa nižim *Child-Pugh* skorom. Nema iskustava sa ispitanicima sa *Child-Pugh* skorom iznad 9.

Približno 70% resorbovane doze se eliminiše putem žuči, uglavnom u neizmjenjenom obliku. Valsartan ne podliježe bilo kakvoj značajnijoj biotransformaciji. Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bilo je zabilježeno dvostruko povećanje izloženosti (PIK) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Međutim, nije bila zabilježena korelacija između koncentracije valsartana u plazmi i stepena disfunkcije jetre. Valsartan nije istraživao kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta između 10 i 17 godina nisu u potpunosti okarakterisani. Malo farmakokinetičko ispitivanje sa rosuvastatinom (davanim u obliku tableta) sa 18 pedijatrijskih pacijenata ukazuje na to da je izloženost pedijatrijskih pacijenata slična izloženosti kod odraslih pacijenata. Osim ovoga, rezultati ukazuju na to da se ne očekuje veliko odstupanje od proporcionalnosti doze.

U ispitivanju sa 26 pedijatrijskih hipertenzivnih pacijenata (starosti od 1 do 16 godina) kojima je davana pojedinačna doza suspenzije valsartana (prosječno: 0,9 do 2 mg/kg, sa maksimalnom dozom od 80 mg), klirens (litar/h/kg) valsartana bio je uporediv širom uzrasnog opsega od 1 do 16 godina i bio je sličan onom koji se javio kod odraslih koji su dobijali istu formulaciju.

Genetski polimorfizam

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, obuhvata transportne proteine OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa genetskim polimorfizmom SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizam SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su sa većom izloženosti rosuvastatinu (PIK) nego kod genotipa SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije dobijena u kliničkoj praksi, već se kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje niža dnevna doza rosuvastatina.

Poremećaj funkcije bubrega

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min i pedijatrijskih pacijenata koji idu na dijalizu nije ispitivana, zbog toga se upotreba valsartana ne preporučuje kod ovih pacijenata. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina >30 mL/min. Treba pažljivo pratiti renalnu funkciju i koncentraciju kalijuma u serumu (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Valsartan

Pretklinički podaci dobijeni na osnovnu konvencionalnih studija bezbjednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala ne ukazuju na posebnu

opasnost za ljude.

Kod pacova, doze koje su toksične za majku (600 mg/kg/dnevno) tokom poslednjih dana gestacije i laktacije dovele su do manjeg preživljavanja, manjeg dobijanja na tjelesnoj masi i kašnjenja u razvoju (odvajanje ušne školjke i otvaranje ušnog kanala) kod mladunaca (vidjeti odjeljak 4.6). Ove doze kod pacova (600 mg/kg/dnevno) približno su 18 puta veće od maksimalne preporučene humane doze na osnovu mg/m² (proračun na osnovu oralne doze od 320 mg/dnevno i tjelesne mase pacijenta od 60 kg).

U predkliničkim ispitivanjima bezbjednosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne mase) kod pacova su pouzrokovale smanjenje parametara crvenih krvnih zrnaca (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i pokazatelje promjena u bubrežnoj hemodinamici (blago povećana urea u plazmi, i renalna tubularna hiperplazija i bazofilija kod mužjaka). Ove doze kod pacova (200 i 600 mg/kg/dnevno) približno su 18 puta veće od maksimalne preporučene humane doze na osnovu mg/m² (proračun na osnovu oralne doze od 320 mg/dnevno i tjelesne mase pacijenta od 60 kg).

Kod marmozet majmuna pri sličnim dozama, promjene su bile slične, iako ozbiljnije, naročito kada su u pitanju bubrezi gdje su se promjene razvile do nefropatije koja je uključivala povećanu ureu i kreatinin. Hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih ćelija je takođe bila zabilježena kod obje vrste. Smatra se da su sve promjene bile izazvane farmakološkim dejstvom valsartana koji je proizveo dugotrajnu hipotenziju, naročito kod marmozeta. U terapijskim dozama valsartana kod ljudi djeluje da hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih ćelija nema nikakav značaj.

Pedijatrijska populacija

Dnevno doziranje valsartana za oralnu upotrebu kod novorođenih/mladih pacova (od 7. do 70. dana nakon rođenja) sa malim dozama od 1 mg/kg/dan (oko 10-35% maksimalne preporučene pedijatrijske doze od 4 mg/kg/dan na osnovu sistemske izloženosti) dovelo je do stalnog, ireverzibilnog oštećenja funkcije bubrega. Ova navedena dejstva predstavljaju očekivano prenaplašeno farmakološko dejstvo inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatora angiotenzina II tipa 1; ova dejstva su zabilježena kod pacova koji su liječeni tokom prvih 13. dana života.

Ovaj period se podudara sa 36 nedelja gestacije kod ljudi, a može se povremeno produžiti i do 44 nedelja nakon začeća kod ljudi. U ispitivanju sa mladuncima pacova valsartan je davan i do 70. dana, a dejstva na sazrijevanje bubrega (4-6 nedelja nakon rođenja) ne mogu se isključiti. Funkcionalno sazrijevanje bubrega je proces koji se odigrava tokom prve godine života kod ljudi. Dakle, klinički značaj kod djece uzrasta <1 godine ne može se isključiti, dok pretklinički podaci ne ukazuju na to da postoji zabrinutost po bezbjednost kod djece starije od 1 godine.

Rosuvastatin

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost po ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbjednosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Specifični testovi za dejstva na hERG nisu sprovedeni. Neželjene reakcije koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su se javile kod životinja pri nivou izloženosti koji sličan kliničkom nivou izloženosti bile su sljedeće - u studijama toksičnosti ponovljenih doza: histopatološke promene na jetri, vjerovatno usljed farmakološkog dejstva rosuvastatina, bile su zabilježene kod miševa i pacova i u manjoj mjeri sa dejstvima na žučnu kesu kod pasa, ali ne i kod majmuna. Osim ovoga, testikularna toksičnost je primjećena kod majmuna i pasa pri većim dozama. Reproductivna toksičnost je bila očigledna kod pacova, sa smanjenom veličinom i telesnom masom mladunaca i stopom preživljavanja pri dozama koje su bile toksične za majku, kada je sistemska izloženost bila nekoliko puta veća od terapijskog nivoa izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Valarox, filmom obložena tableta, 10 mg/80 mg; 20 mg/80 mg; 10 mg/160 mg; 20 mg/160 mg:

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna Tip 102;
Celuloza, mikrokristalna (E460);
Laktoza, monohidrat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat (E572);
Manitol;
Povidon K25;
Natrijum-laurilsulfat;
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

**Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.**

Valarox, filmom obložene tablete, 10 mg/80 mg; 20 mg/80 mg:

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3000;
Talk (E553b);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Valarox, filmom obložene tablete, 10 mg/160 mg:

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3000;
Talk (E553b);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Valarox, filmom obložene tablete, 20 mg/160 mg:

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3000;
Talk (E553b);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Čuvajte u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 10 filmom obložena tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera (ukupno 30 filmom obložena tableta) i Uputstvom za lijek.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija/
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Valarox 10 mg/80 mg, x30, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1721/24 od 14.10.2024.

Valarox 20 mg/80 mg, x30, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1723/24 od 14.10.2024.

**Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.**

Valarox 10 mg/160 mg, x30, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1722/24 od 14.10.2024.
Valarox 20 mg/160 mg, x30, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1720/24 od 14.10.2024.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA
20.01.2026.godine

**Odobreno
ALMBIH
20.1.2026.**