Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 2,5 mg rivaroksabana i 50 mg acetilsalicilatne kiseline.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tvrda kapsula sadrži 315,05 mg laktoze, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Bijela neprozirna tvrda želatinska kapsula veličine '00' (23,5 ± 0,4 mm) koja sadrži dvije bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete, prazne s obje strane i bijeli kristalni prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hypolivat, primijenjen sam ili istodobno s klopidogrelom ili tiklopidinom, je indiciran za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) s povišenim srčanim biomarkerima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Hypolivat je indiciran za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) s visokim rizikom od ishemijskih događaja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

- *Akutni koronarni sindrom*

Bolesnici moraju uzimati jednu kapsulu lijeka Hypolivat - dva puta dnevno samostalno ili uz dodatak dnevne doze od 75 mg klopidogrela ili uobičajene dnevne doze tiklopidina.

Liječenje treba redovito procjenjivati za svakog pojedinog bolesnika važući rizik od ishemijskih događaja nasuprot riziku od krvarenja. O produljenju liječenja preko 12 mjeseci mora se odlučiti za svakog bolesnika individualno jer je iskustvo primjene do 24 mjeseca ograničeno (vidjeti dio 5.1).

Liječenje lijekom Hypolivat mora se započeti čim prije nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma (uključujući postupke revaskularizacije), a najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vrijeme kad bi se parenteralna antikoagulacijska terapija obično prekinula.

- *BKA/BPA*

Bolesnici moraju uzimati jednu kapsulu lijeka Hypolivat dva puta dnevno.

U bolesnika u kojih je uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda (kirurškim ili

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

endovaskularnim zahvatom, uključujući i kombinirani postupak) zbog simptomatskog BPA, liječenje se ne smije započeti prije nego što se postigne hemostaza (vidjeti dio 5.1).

Trajanje liječenja u svakog pojedinog bolesnika treba odrediti na temelju redovitih kontrola, te je potrebno uzeti u obzir rizik od trombotskih događaja naspram rizika od krvarenja.

- *AKS, BKA/BPA*

Istodobna primjena s antitrombocitnom terapijom
U bolesnika s akutnim trombotskim događajem ili zahvatom na krvnim žilama kojima je potrebna dvojna antitrombocitna terapija, nastavak primjene lijeka Hypolivat treba procijeniti ovisno o vrsti događaja ili zahvata te antitrombocitnoj terapiji.

Propuštena doza
Ako propusti dozu, bolesnik treba nastaviti s redovitim uzimanjem preporučene doze prema rasporedu. Doza se ne smije udvostručiti kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K (VKA) na Hypolivat
Kada bolesnici prelaze s terapije antagonistima vitamina K na Hypolivat, vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR) mogu biti lažno povećane nakon uzimanja lijeka Hypolivat. INR nije odgovarajuća mjera antikoagulacijske aktivnosti lijeka Hypolivat i stoga se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.5).

Prelazak bolesnika s lijeka Hypolivat na antagoniste vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s lijeka Hypolivat na antagoniste vitamina K. Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da Hypolivat može pridonijeti povišenom INR-u.
U bolesnika koji prelaze s lijeka Hypolivat na antagoniste vitamina K, antagonisti vitamina K se moraju davati istodobno dok vrijednost INR ne bude ≥ 2,0. Tijekom prva dva dana razdoblja prebacivanja mora se koristiti standardno početno doziranje antagonista vitamina K, nakon čega slijedi doziranje antagonista vitamina K prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok bolesnici istodobno uzimaju Hypolivat i antagonist vitamina K, INR se ne smije mjeriti prije nego što je proteklo 24 sata od prethodne doze, nego prije sljedeće doze rivaroksabana 2,5 mg/acetilsalicilatna kiselina. Nakon prestanka primjene lijeka Hypolivat, INR se najranije može pouzdano izmjeriti 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na Hypolivat
U bolesnika koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi primjena lijeka Hypolivat od 0 do 2 sata prije nego bi bila sljedeća planirana primjena parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularni heparin) ili u vrijeme ukidanja kontinuirano primjenjivanog parenteralnog lijeka (npr. intravenski nefrakcionirani heparin).

Prelazak bolesnika s lijeka Hypolivat na parenteralne antikoagulanse
Prva doza parenteralnog antikoagulansa se mora dati u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza lijeka Hypolivat.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Ograničeni klinički podaci za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 15-29 ml/min) upućuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi značajno povišene. Rizik od oštećenja funkcije bubrega i akutnog zatajenja bubrega može dodatno povećati acetilsalicilatna kiselina. Primjena lijeka Hypolivat je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti dijelove (4.3 i 4.4).

U bolesnika s blago (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina od 30 do 49 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje funkcije jetre
Hypolivat je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući bolesnike s cirozom jetre, Child-Pugh stadija B i C. Potrebno je pažljivo liječničko praćenje kada se bolesnici s oštećenjem funkcije jetre liječe lijekom Hypolivat (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Starija populacija
Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)
Rizik od krvarenja povećava se s povećanjem dobi (vidjeti dio 4.4).

Tjelesna težina
Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Spol
Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2)

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Hypolivat u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se primjena lijeka Hypolivat ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina.

Način primjene

Hypolivat je namijenjen za peroralnu primjenu.
Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele kapsule, kapsule se mogu otvoriti, a sadržaj kapsule se može zdrobiti i pomiješati s vodom neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, druge salicilate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezija ili stanje, ako se smatra da nosi značajan rizik od velikog krvarenja. To može uključivati postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralježnične moždine, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježničnoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

Hemoragijska dijateza.

Napadaji astme uzrokovani primjenom salicilata ili tvari sličnog učinka, osobito nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

Teška, nekontrolirana srčana insuficijencija.

Istodobno liječenje s bilo kojim drugim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom (UFH, engl. *unfractionated heparin*), niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin i drugi), derivatima heparina (fondaparinuks i drugi), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban i drugi) osim u specifičnim situacijama kad se mijenja antikoagulacijska terapija (vidjeti dio 4.2) ili kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama potrebnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera (vidjeti dio 4.5).
Istodobno liječenje akutnog koronarnog sindroma s antitrombocitnom terapijom u bolesnika s

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

prethodnim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA, engl. *transient ischaemic attack*) (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje BKA/BPA ASK-om u bolesnika s prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom ili bilo kojom vrstom moždanog udara u posljednjih mjesec dana (vidjeti dio 4.4).
Istodobno liječenje metotreksatom u dozi od 15 mg ili više tjedno (vidjeti dio 4.5).
Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom jetre, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dio 5.2).

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ispitivane su u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima: samo ASK-om ili ASK-om uz dodatak klopidogrela/tiklopidina.
U bolesnika s BKA-om/BPA-om s visokim rizikom od ishemijskih događaja, djelotvornost i sigurnost rivaroksabana ispitane su u kombinaciji s ASK-om.
U bolesnika u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA, djelotvornost i sigurnost rivaroksabana ispitivane su u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima: samo ASK-om ili ASK-om uz dodatnu kratkotrajnu primjenu klopidogrela. Ako je potrebna, dvojna antitrombocitna terapija s klopidogrelom treba biti kratkotrajna: dugotrajnu dvojnu antitrombocitnu terapiju treba izbjegavati (vidjeti dio 5.1).

Liječenje u kombinaciji s drugim antitrombocitnim lijekovima npr. prasugrelom ili tikagrelorom nije ispitivano te se ne preporučuje.

Preporučuje se kliničko praćenje u skladu s praksom tijekom uzimanja antikoagulansa.

Pažljivo liječničko praćenje potrebno je posebno u sljedećim slučajevima:
- Preosjetljivost na druge analgetike/protuupalne lijekove/antireumatike ili druge alergene tvari (vidjeti dio 4.3)
- Druge alergije (npr. kožne reakcije, svrbež, koprivnjača)
- Bronhijalna astma, peludna groznica, otečenost nosne sluznice (nosni polipi) ili kronični respiratorni poremećaji
- Povijest gastrointestinalnih ulkusa ili krvarenja
- Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
- Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili smanjenom kardiovaskularnom cirkulacijom (npr. bubrežna vaskularna bolest, kongestivno zatajenje srca, gubitak volumena, veliki kirurški zahvat, sepsa ili ozbiljno krvarenje): rizik od oštećenja bubrega i akutnog zatajenja bubrega se može dodatno povećati acetilsalicilatnom kiselinom
- Prije operacije (čak i manjih zahvata, poput vađenja zuba): sklonost krvarenju može biti povećana
- Bolesnici s teškim nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze: acetilsalicilatna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Rizik od hemolize mogu povećati čimbenici kao što su visoke doze, vrućica ili akutne infekcije.

U niskim dozama acetilsalicilatna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. To može izazvati napad gihta kod pacijenata koji su u opasnosti.

<u>Rizik od krvarenja</u>
Kao i s drugim antikoagulansima, u bolesnika koji uzimaju Hypolivat se mora paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Hypolivat se mora prekinuti ako se pojavi teško krvarenje (vidjeti dio 4.9).

U kliničkim ispitivanjima, krvarenje iz sluznica (tj. epistaksa, krvarenje desni, gastrointestinalno krvarenje te genitourinarno krvarenje uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstruacijsko krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

jednostrukom ili dvojnom antitrombocitnom terapijom. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni.

U nekoliko podskupina bolesnika, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećani rizik od krvarenja. Stoga primjenu lijeka Hypolivat u kombinaciji s dvojnom antitrombocitnom terapijom u bolesnika za koje se zna da imaju povećani rizik od krvarenja treba uravnotežiti u odnosu na korist za sprječavanje aterotrombotskih događaja. Dodatno, u tih bolesnika nakon početka liječenja se mora pozorno pratiti pojava znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije (vidjeti dio 4.8).
Pri svakom neobjašnjenom padu vrijednosti hemoglobina ili krvnog tlaka potrebno je potražiti mjesto krvarenja.

Iako liječenje rivaroksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, mjerenje razine rivaroksabana kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u iznimnim situacijama gdje poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama, npr. predoziranje ili hitna operacija (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) mogu se značajno povisiti razine rivaroksabana u plazmi (prosječno 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Acetilsalicilatna kiselina može dodatno povećati rizik od ozbiljnog oštećenja funkcije bubrega. Upotreba lijeka Hypolivat je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2 i 4.3).

U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 30 - 49 ml/min), koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi, Hypolivat se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima
Primjena lijeka Hypolivat se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Te djelatne tvari snažni su inhibitori CYP3A4 i P-gp-a i stoga mogu klinički značajno povećati koncentraciju rivaroksabana u plazmi (prosječno 2,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nestereoidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi). U bolesnika koji imaju rizik za razvoj ulcerozne gastrointestinalne bolesti, može se razmotriti prikladno profilaktično liječenje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
Bolesnici liječeni lijekom Hypolivat smiju biti istodobno liječeni nestereoidnim protuupalnim lijekovima samo ako je korist veća od rizika od krvarenja te im treba savjetovati da razgovaraju sa svojim liječnikom ako uzimaju Hypolivat i planiraju uzimati nesteroidne protuupalne lijekove, kao što su ibuprofen i naproksen.

Uz istodobno liječenje antikoagulansima potrebno je pažljivo medicinsko praćenje.

Ostali čimbenici rizika od krvarenja
Kao i s drugim antitromboticima, ne preporučuje se primjena lijeka Hypolivat u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, kao što su bolesnici:
- s prirođenim ili stečenim poremećajima krvarenja
- s nekontroliranom teškom arterijskom hipertenzijom
- s drugom gastrointestinalnom bolesti bez aktivnog ulkusa koja može dovesti do komplikacija s krvarenjem (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- s vaskularnom retinopatijom
- s bronhiektazijama ili anamnezom plućnog krvarenja

Mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i bolesnika s BKA-

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

om/BPA-om:

- u dobi od ≥ 75 godina ako se istodobno primjenjuje klopidogrel ili tiklopidin. Omjer koristi i rizika liječenja treba redovito procjenjivati u svakog pojedinog bolesnika.
- manje tjelesne težine (< 60 kg) ako se istodobno primjenjuje klopidogrel ili tiklopidin.
- Bolesnici s BKA-om koji imaju teško simptomatsko zatajivanje srca. Podaci iz ispitivanja upućuju na to da takvi bolesnici mogu imati manje koristi od liječenja rivaroksabanom (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s rakom

Bolesnici sa zloćudnim bolestima mogu istodobno imati povišen rizik i od krvarenja i od tromboze. Procjenu nadilazi li korist antitrombotske terapije rizik od krvarenja potrebno je provesti zasebno za svakog bolesnika s aktivnom zloćudnom bolešću, a ovisno o lokaciji tumora, antineoplastičnoj terapiji i stadiju bolesti. Tumori locirani u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu su bili povezani s povišenim rizikom od krvarenja tijekom terapije rivaroksabanom.
U bolesnika sa zloćudnim novotvorinama s visokim rizikom od krvarenja, primjena lijeka Hypolivat je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s umjetnim srčanim zaliscima

Hypolivat se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Sigurnost i djelotvornost lijeka Hypolivat nisu ispitivane u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, stoga nema podataka u prilog tomu da Hypolivat osigurava adekvatnu antikoagulaciju u toj skupini bolesnika. Liječenje lijekom Hypolivat se ne preporučuje u tih bolesnika.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući rivaroksaban, se ne preporučuju bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. U bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela), liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo bi biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Bolesnici koji su imali moždani udar i/ili TIA-u

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom

Hypolivat je kontraindiciran za liječenje akutnog koronarnog sindroma u bolesnika koji su imali moždani udar ili TIA-u (vidjeti dio 4.3). Ispitana je nekolicina bolesnika s akutnim koronarnim sindromom koji su imali moždani udar ili TIA-u, ali ograničeni podaci o djelotvornosti koji su dostupni pokazuju da ovi bolesnici nemaju koristi od liječenja rivaroksabanom.

Bolesnici s BKA-om/BPA-om

Bolesnici s BKA-om/BPA-om koji su prethodno imali hemoragijski ili lakunarni moždani udar, ili ishemijski, nelakunarni moždani udar unutar prethodnih mjesec dana nisu ispitivani (vidjeti dio 4.3). Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA, a koji su prethodno imali moždani udar ili TIA-u, nisu ispitivani. U tih bolesnika koji primaju dvojnu antitrombocitnu terapiju treba izbjegavati liječenje lijekom Hypolivat.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Pri izvođenju neuroaksijalne anestezije (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalne/epiduralne punkcije, bolesnici koji primaju antitrombotike za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, koji mogu rezultirati dugotrajnom ili trajnom paralizom. Rizik od tih događaja može se povećati postoperativnim korištenjem trajnih epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom lijekova koji utječu na hemostazu. Rizik se može povećati i traumatskom ili ponavljajućom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. U bolesnika treba često pratiti pojavu znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mokraćnog mjehura). Uoči li se neurološki poremećaj, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. U bolesnika koji primaju antikoagulanse ili će ih primati za tromboprofilaksu, liječnik mora prije neuroaksijalne intervencije razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Hypolivat u ovakvim situacijama.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Može biti potrebno prekinuti liječenje lijekom Hypolivat jer inhibitori agregacije trombocita obično povećavaju rizik od krvarenja, a vrijeme krvarenja može biti produljeno.
Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, mora se uzeti u obzir farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija se najbolje provode kad je antikoagulacijski učinak rivaroksabana procijenjen kao nizak (vidjeti dio 5.2). Ipak, točno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog bolesnika nije poznato.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurškog zahvata
Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, Hypolivat se mora prekinuti najmanje 12 sati prije zahvata, ako je to moguće i na temelju kliničke procjene liječnika. Ako se u bolesnika planira elektivni kirurški zahvat i antitrombocitni učinak nije poželjan, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Hypolivat jer inhibitori agregacije trombocita mogu uzrokovati produljenje vremena krvarenja i povećanu sklonost krvarenju.
Ako se postupak ne može odgoditi, potrebno je procijeniti povećan rizik od krvarenja s obzirom na hitnost zahvata.
Primjena lijeka Hypolivat se mora nastaviti čim prije nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata pod uvjetom da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza prema ocjeni nadležnog liječnika (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija
Stariji bolesnici su posebno osjetljivi na nuspojave NSAIL-a, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, osobito gastrointestinalno krvarenje i perforaciju koji mogu biti fatalni (vidjeti dio 4.2). Ako je potrebna produljena terapija, bolesnike je potrebno redovito kontrolirati (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Dermatološke reakcije
Ozbiljne kožne reakcije povezane s primjenom rivaroksabana, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom/ toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) sindrom, prijavljene su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Izgleda da su bolesnici pod najvišim rizikom od ovih reakcija na početku terapije: reakcije nastupaju u većini slučajeva unutar prvih tjedana liječenja. Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Hypolivat pri prvoj pojavi teškog kožnog osipa (npr. koji se širi, intenzivan je i/ili praćen stvaranjem mjehurića) ili na bilo koji drugi znak preosjetljivosti povezan s lezijama sluznice.

Informacija o pomoćnim tvarima
Hypolivat sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Hypolivat. Budući da Hypolivat sadrži rivaroksaban i acetilsalicilatnu kiselinu, sve interakcije koje su identificirane s tim lijekovima pojedinačno mogu se pojaviti s lijekom Hypolivat.

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a
Istodobna primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonavirom (600 mg dvaput na dan) dovela je do porasta srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za 2,6 puta / 2,5 puta te do porasta srednje vrijednosti C_{max} rivaroksabana za 1,7 puta / 1,6 puta, uz značajno povećanje farmakodinamičkih učinaka, što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se primjena lijeka Hypolivat ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola, ili inhibitore HIV proteaza. Te su djelatne tvari snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da djelatne tvari koje snažno inhibiraju samo jedan od putova eliminacije rivaroksabana, bilo CYP3A4 bilo P-gp, u manjoj mjeri povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi. Na primjer,

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

klaritromicin (500 mg dvaput na dan), koji se smatra jakim inhibitorom CYP3A4 i umjerenim inhibitorom P-gp-a, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,5 puta, a C_{max} 1,4 puta. Interakcija s klaritromicinom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika. (Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti dio 4.4).

Eritromicin (500 mg triput na dan), koji umjereno inhibira CYP3A4 i P-gp, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC i C_{max} rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija s eritromicinom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika. U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin (500 mg tri puta na dan) je doveo do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,8 puta i do povećanja C_{max} 1,6 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. U ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin je doveo do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 2,0 puta i do povećanja C_{max} 1,6 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Učinak eritromicina je aditivan onom oštećenju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Flukonazol (400 mg jedanput na dan), koji se smatra umjerenim inhibitorom CYP3A4, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,4 puta i srednje vrijednosti C_{max} 1,3 puta. Interakcija s flukonazolom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika. (Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti dio 4.4).

S obzirom na to da su dostupni klinički podaci s dronedaronom ograničeni, istodobna primjena s lijekom Hypolivat mora se izbjegavati.

Antikoagulansi/trombolitici

Hypolivat može povećati rizik od krvarenja ako se uzima prije trombolitičke terapije. Stoga se mora obratiti pozornost na znakove vanjskog ili unutarnjeg krvarenja (npr. modrice) u bolesnika koji će primati trombolitičku terapiju.

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (40 mg u jednokratnoj dozi) i rivaroksabana (10 mg u jednokratnoj dozi) uočen je aditivni učinak na potiskivanje aktivnosti faktora Xa, bez ikakvih dodatnih učinaka na rezultate testova zgrušavanja (PV, aPTV). Enoksaparin nije utjecao na farmakokinetiku rivaroksabana.

Zbog povećanog rizika od krvarenja, nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni bilo kojim drugim antikoagulansom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

NSAIL/protuupalni i antireumatski lijekovi

Potreban je oprez ako se bolesnici istodobno liječe nesteroidnim protuupalnim lijekovima i inhibitorima agregacije trombocita jer ti lijekovi obično povećavaju rizik od krvarenja, a vrijeme krvarenja može biti produljeno (vidjeti dio 4.4).

Protuupalni i antireumatski lijekovi koji sadrže salicilate povećavaju rizik od gastrointestinalnog ulkusa i krvarenja.

Istodobna primjena (istog dana) nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova, poput ibuprofena i naproksena, može oslabiti ireverzibilni antitrombocitni učinak acetilsalicilatne kiseline. Klinička važnost ove interakcije nije poznata. Primjena nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova poput ibuprofena ili naproksena u bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom može ograničiti kardioprotektivni učinak acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.4).

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita kada se primjenjuje istodobno. U ispitivanju u kojem je uzeta jedna doza od 400 mg ibuprofena 8 sati prije ili 30 minuta nakon primjene formulacije lijeka acetilsalicilatne kiseline s brzim otpuštanjem (81 mg), učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita bio je smanjen. Međutim, zbog ograničenih dostupnih podataka i nesigurnosti pri ekstrapolaciji ex vivo podataka na kliničku situaciju, nije moguće donijeti čvrste zaključke o redovitoj primjeni ibuprofena. Malo je vjerojatno da će povremena primjena ibuprofena izazvati relevantnu kliničku interakciju.

Inhibitori agregacije trombocita

Primijećeno je klinički značajno produljenje vremena krvarenja nakon istodobne primjene acetilsalicilatne kiseline te inhibitora agregacije trombocita , npr. tiklopidina, klopidogrela.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Klopidogrel (početna doza od 300 mg, potom doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju s rivaroksabanom (15 mg), ali je uočeno značajno produljenje vremena krvarenja u podskupini bolesnika, koje nije bilo u korelaciji s agregacijom trombocita, s razinama P-selektina ili GPIIb/IIIa-receptora.

Sistemski glukokortikoidi
Sistemski glukokortikoidi (s iznimkom hidrokortizona kao nadomjesne terapije za Addisonovu bolest) povećavaju rizik od gastrointestinalnog krvarenja i ulkusa, kada se primjenjuju istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom.

Alkohol
Alkohol je povećao rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja pri istodobnoj primjeni s acetilsalicilatnom kiselinom.

Digoksin i litij
Acetilsalicilatna kiselina smanjuje bubrežno izlučivanje digoksina i litija, što dovodi do povećanja koncentracije u plazmi. Preporuča se praćenje koncentracija digoksina i litija u plazmi na početku i završetku liječenja acetilsalicilatnom kiselinom. Može biti potrebna prilagodba doze.

Lijekovi protiv dijabetesa, npr. sulfonilureje i inzulin
Salicilati mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika. Stoga bi prilagodba doze antidijabetika mogla biti prikladna ako se koriste velike doze salicilata. Preporučuju se pojačane kontrole glukoze u krvi.

Metotreksat
Acetilsalicilatna kiselina pojačava hematološku toksičnost metotreksata zbog smanjenog bubrežnog klirensa metotreksata acetilsalicilatnom kiselinom. Stoga je istodobna primjena metotreksata (u dozama >15 mg/tjedan) s acetilsalicilatnom kiselinom kontraindicirana. Pri dozama <15 mg/tjedan, tjedne provjere krvne slike treba obaviti tijekom prvih tjedana kombinacije. Potrebno je pojačano praćenje čak i kod blago oštećene funkcije bubrega, kao i kod starijih osoba (vidjeti dio 4.3).

Ciklosporin, takrolimus
Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i ciklosporina ili takrolimusa može povećati nefrotoksični učinak ciklosporina i takrolimusa. U slučaju istodobne primjene ovih lijekova i acetilsalicilne kiseline potrebno je pratiti funkciju bubrega.

Valproična kiselina
Zabilježeno je da acetilsalicilatna kiselina smanjuje vezanje valproata na serumski albumin, povećavajući tako njegove slobodne koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Fenitoin
Salicilat smanjuje vezanje fenitoina za albumin plazme. To može dovesti do smanjene ukupne razine fenitoina u plazmi, ali do povećanja frakcije slobodnog fenitoina. Nevezana koncentracija, a time i terapijski učinak, ne izgleda značajno promijenjena.

Inhibitori karboanhidraze (acetazolamid)
Mogu dovesti do teške acidoze i povećane toksičnosti središnjeg živčanog sustava.

SSRI-jevi/SNRI-jevi
Kao i s drugim antikoagulansima, može postojati mogućnost povećanog rizika od krvarenja u bolesnika u slučaju istodobne primjene sa SSRI-jevima i SNRI-jevima zbog njihovog zabilježenog učinka na trombocite.

Varfarin
Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K, varfarina (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili s rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produljio je protrombinsko vrijeme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (mogu se uočiti pojedinačne vrijednosti INR do 12), dok su učinci na aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombinski potencijal bili aditivni.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci rivaroksabana tijekom prijelaznog razdoblja, mogu se koristiti mjerenja anti-faktor Xa aktivnosti, PiCT i Heptest jer na njih varfarin ne utječe. Četvrtog dana nakon zadnje doze varfarina svi testovi (uključujući PV, aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) su odražavali samo učinak rivaroksabana.
Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci varfarina tijekom prijelaznog razdoblja, može se koristiti mjerenje INR-a kod C_{min} rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utječe na ovaj test u to vrijeme.
Nije uočena farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4
Istodobna primjena rivaroksabana s jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za oko 50%, uz istodobno slabljenje njegovih farmakodinamičkih učinaka. Istodobna primjena rivaroksabana s drugim jakim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*)) također može dovesti do smanjene koncentracije rivaroksabana u plazmi. Stoga se istodobna primjena jakih induktora CYP3A4 mora izbjegavati osim ako se bolesnika pažljivo ne promatra zbog mogućih znakova i simptoma tromboze.

Ostali istodobno primjenjivani lijekovi
Pri istodobnoj primjeni rivaroksabana s midazolamom (supstrat CYP3A4), digoksinom (supstrat P-gp-a), atorvastatinom (supstrat CYP3A4 i P-gp-a) ili omeprazolom (inhibitor protonske pumpe) nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Rivaroksaban ne inhibira niti inducira nijednu od glavnih CYP-izoformi, poput CYP3A4.
Nisu uočene nikakve klinički relevantne interakcije s hranom (vidjeti dio 4.2).

Uočeno je slabljenje učinka kada se acetilsalicilna kiselina primjenjivala zajedno s antagonistima aldosterona (spironolakton i kanrenoat), diureticima petlje (npr. furosemidom), antihipertenzivima (posebno ACE inhibitorima), urikozuričnim lijekovima (npr. probenecid, benzbromaron).
Ako se koristi istodobno, metamizol može smanjiti učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. Metamizol stoga treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju Hypolivat za kardioprotekciju.

Laboratorijski parametri
Uočen je utjecaj na parametre zgrušavanja (npr. na PV, aPTV, HepTest), kao što se i očekivalo s obzirom na način djelovanja rivaroksabana (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Sigurnost i djelotvornost lijeka Hypolivat u trudnica nisu ustanovljene.

Ispitivanja rivaroksabana na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati štetan učinak na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj.
Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih deformiteta i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina tijekom rane trudnoće.

Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog rizika od krvarenja, dokaza da rivaroksaban prolazi posteljicu, povećanog rizika od pobačaja, srčanih deformiteta i gastroshize, Hypolivat je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).
Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Hypolivat.

Dojenje
Sigurnost i djelotvornost lijeka Hypolivat u dojilja nisu ustanovljene.

Podaci dobiveni u životinja indiciraju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Male količine djelatne tvari acetilsalicilne kiseline i njezinih metabolita izlučuju se u majčino mlijeko.

Stoga je Hypolivat kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti/izbjegavati terapiju, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost
Specifična ispitivanja s lijekom Hypolivat u ljudi radi procjene učinaka na plodnost nisu provedena.

U ispitivanjima učinaka na plodnost mužjaka i ženki štakora, nisu uočeni učinci pri primjeni rivaroksabana (vidjeti dio 5.3).

Aspirin pripada skupini lijekova (NSAIL-ovi) koji mogu utjecati na plodnost u žena. Ovaj učinak je reverzibilan nakon prekida uzimanja lijeka.

4.7 Utjecaji na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Hypolivat malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljene su nuspojave poput sinkope (učestalost: manje često) i omaglice (učestalost: često) tijekom liječenja rivaroksabanom (vidjeti dio 4.8). Bolesnici u kojih se jave te nuspojave ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s lijekom Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule, međutim bioekvivalencija Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrdih kapsula s istodobnom primjenom rivaroksabana i acetilsalicilatne kiseline dokazana je putem PK/PD kliničkog ispitivanja (kliničko ispitivanje PAO-P8-022) (vidjeti dio 5.1 i 5.2).

Sažetak sigurnosnog profila
Nuspojave prijavljene za Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule tijekom kliničkog ispitivanja PAO-P8-022 bile su u skladu s poznatim sigurnosnim profilima rivaroksabana i acetilsalicilatne kiseline kada se daju kao zasebni lijekovi.
U ovom je ispitivanju 67 zdravih ispitanika primilo Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule, a najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja (7,3%) i zatvor (4,4%).

Rivaroksaban

Sigurnost rivaroksabana procjenjivana je u trinaest pivotalnih ispitivanja faze III. Rivaroksabanu je ukupno bilo izloženo 69 608 odraslih bolesnika u devetnaest ispitivanja faze III i 488 pedijatrijskih bolesnika u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III.

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika koji su primali rivaroksaban su bila krvarenja (vidjeti također dio 4.4 i „Opis odabranih nuspojava“ niže). Najčešće prijavljena krvarenja su bila epistaksa (4,5%) i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (3,8%).

Tablični prikaz nuspojava
Nuspojave prijavljene pri liječenju rivaroksabanom i acetilsalicilatnom kiselinom, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji, sažete su u tablici 1 u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava (prema MedDRA) i po učestalosti.

Učestalosti su definirane kao:
vrlo često (≥ 1/10)
često (≥ 1/100 i < 1/10)
manje često(≥ 1/1000 i < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
vrlo rijetko (< 1/10 000)

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 1. Tablični sažetak nuspojava liječenja rivaroksabanom i acetilsalicilatnom kiselinom, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)[a]	Trombocitoza (uključujući povišeni broj trombocita)[a,b], trombocitopenija[a]	Krvarenje (uključujući krvarenje iz nosa, krvarenje desni, krvarenje kože ili krvarenje genitourinarnog trakta s mogućim produljenim vremenom krvarenja)[c]		Hemoliza[c], hemolitička anemija[c]
Poremećaji imunološkog sustava				
	Alergijska reakcija[a], alergijski dermatitis[a], angioedem i alergijski edem[a]	Preosjetljivost (uključujući reakcije preosjetljivosti kože, respiratornog trakta, gastrointestinalnog trakta i kardiovaskularnog sustava, osobito u astmatičara)[c]	Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok[a]	
Poremećaji živčanog sustava				
Omaglica[a], glavobolja[a]	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje[a,c], sinkopa[a]			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oko (uključujući krvarenje u konjunktive)[a]				
Srčani poremećaji				
	Tahikardija[a]			
Krvožilni poremećaji				
Hipotenzija[a], hematom[a]				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
Epistaksa[a], hemoptiza[a]			Eozinofilna pneumonija[a]	
Poremećaji probavnog sustava				
Krvarenje iz desni[a], krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje)[a,c], bolovi u gastrointestinalnom traktu i abdomenu[a,c], dispepsija[a,c], mučnina[a,c], konstipacija[a,b], proljev[a,c],	Suha usta[a] gastrointestinalni ulkus[c] gastrointestinalno krvarenje[c], anemija uzrokovana nedostatkom željeza[c], upala probavnog sustava[c]			

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

[a,b,c] žgaravica[c]				
Poremećaji jetre i žuči				
Povišene transaminaze[a]	Oštećenje funkcije jetre[a], povišeni bilirubin[a], povišena alkalna fosfataza u krvi[a,b], povišen GGT[a,b]	Žutica[a], povišeni konjugirani bilirubin (sa ili bez istodobnog porasta ALT-a)[a], kolestaza[a], hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)[a]		
Često	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**	**Nepoznato**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža)[a], osip[a], ekhimoza[a], kožno i potkožno krvarenje[a]	Urtikarija[a], kožna reakcija (uključujući vrlo rijetke slučajeve multiformnog eritema)[c]		Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza[a], DRESS sindrom[a]	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima[a,b]	Hemartroza[a]	Krvarenje u mišiće[a]		Kompartment sindrom kao posljedica krvarenja[a]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Krvarenje u urogenitalni sustav (uključujući hematuriju i menoragiju[d])[a], oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi)[a]			Akutno zatajenje bubrega[c], oštećenje bubrega[c]	Zatajivanje bubrega/akutno zatajivanje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju[a], nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa[a]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
Vrućica[a,b], periferni edem[a], smanjenje opće snage i energije (uključujući umor i asteniju)[a]	Loše osjećanje (uključujući malaksalost)[a]	Lokalizirani edemi[a,b]		
Pretrage				

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

	Povišeni LDH[a,b], povišena lipaza[a,b], povišena amilaza[a,b]			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				
Postproceduralno krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje iz rane)[a], kontuzija[a], sekrecija iz rane[a,b]		Vaskularna pseudoaneurizma[a,e]		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
			Hipoglikemija[c], frakcijsko izlučivanje mokraćne kiseline[c], giht[c]	

[a]: uočeno kod primjene rivaroksabana istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom
[b]: uočeno kod primjene rivaroksabana istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom u prevenciji VTE u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena
[c]: uočeno kod primjene acetilsalicilatne kiseline kao monoterapije
[d]: uočeno kod primjene rivaroksabana istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom u liječenju DVT, PE i prevenciji ponovnog javljanja kao vrlo često kod žena < 55 godina
[e]: uočeno kao manje često kod primjene rivaroksabana istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom u prevenciji aterotrombotičkih događaja u bolesnika nakon AKS (nakon perkutane koronarne intervencije)

Opis odabranih nuspojava

Zbog njegova načina farmakološkog djelovanja, primjena rivaroksabana može biti povezana s povećanim rizikom od prikrivenog (okultnog) ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može rezultirati posthemoragijskom anemijom. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) varirat će ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja i/ili anemije (vidjeti dio 4.9 „Zbrinjavanje krvarenja“). U kliničkim ispitivanjima krvarenje iz sluznica (tj. epistaksa, krvarenje desni, gastrointestinalno krvarenje, te genitourinarno krvarenje uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstruacijsko krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni. Rizik od krvarenja može u određenih skupina bolesnika biti povećan, npr. u bolesnika s jakom, nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i/ili u onih koji istodobno primaju druge lijekove koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4 „Rizik od krvarenja“). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produljeno. Komplikacije zbog krvarenja se mogu očitovati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok. U nekim slučajevima, kao posljedica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput boli u prsištu ili angine pektoris.

Kod primjene rivaroksabana prijavljene su poznate komplikacije kao sekundarna posljedica teškog krvarenja, kao što su kompartment sindrom i zatajivanje bubrega zbog hipoperfuzije ili nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa. Stoga, pri procjeni stanja svakog bolesnika koji uzima antikoagulans, potrebno je uzeti u obzir i mogućnost krvarenja.

Prijavljena su rijetka do vrlo rijetka teška krvarenja povezana s primjenom acetilsalicilatne kiseline, kao što je cerebralno krvarenje, osobito u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom i/ili na istodobnoj terapiji antikoagulansima, što u izoliranim slučajevima može biti opasno po život.
Hemoliza i hemolitička anemija su prijavljene u bolesnika s teškim nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze tijekom liječenja acetilsalicilatnom kiselinom.

Krvarenje, poput krvarenja iz nosa, krvarenja desni, krvarenja kože ili krvarenja urogenitalnog trakta s

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

mogućim produljenim vremenom krvarenja (vidjeti dio 4.4). Ovaj učinak može trajati 4 do 8 dana nakon primjene acetilsalicilatne kiseline.

U slučaju prethodnog oštećenja crijevne sluznice, mogu se razviti višestruke membrane u lumenu crijeva, potencijalno praćene stenozom nakon primjene acetilsalicilatne kiseline. Ako se pojavi crna stolica ili krvavo povraćanje (znakovi ozbiljnog želučanog krvarenja), potrebno je odmah obavijestiti liječnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Rivaroksaban

Prijavljeni su rijetki slučajevi predoziranja dozama do 1960 mg. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pozorno promatrati na komplikacije krvarenja ili druge nuspojave (vidjeti dio „Zbrinjavanje krvarenja“).
Dostupan je specifični agens za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa).
U slučaju predoziranja rivaroksabanom može se razmotriti upotreba aktivnog ugljena kako bi se smanjila apsorpcija.

Zbrinjavanje krvarenja
Ako dođe do komplikacija krvarenja u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban, sljedeća primjena rivaroksabana se mora odgoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvijek od približno 5 do 13 sati (vidjeti dio 5.2). Zbrinjavanje mora biti individualno, prema težini i lokaciji krvarenja. Prema potrebi može se primijeniti primjereno simptomatsko liječenje, poput mehaničke kompresije (npr. za tešku epistaksu), kirurške hemostaze s postupcima kontrole krvarenja, nadoknade tekućine i hemodinamičke potpore, krvnih pripravaka (koncentrat eritrocita ili svježe smrznuta plazma, ovisno o povezanoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombocita.

Ako se krvarenje ne može kontrolirati navedenim mjerama, mora se razmotriti primjena ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana, ili specifičnog agensa za poticanje zgrušnjavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u bolesnika koji primaju rivaroksaban vrlo ograničeno. Preporuka se također temelji i na ograničenim nekliničkim podacima. Razmotrit će se ponovno doziranje rekombiniranog faktora VIIa i titriranje ovisno o poboljšanju krvarenja. Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti savjetovanje sa stručnjakom za koagulaciju (vidjeti dio 5.1).

Ne očekuje se da bi protaminsulfat ni vitamin K utjecali na antikoagulacijsku aktivnost rivaroksabana. Iskustvo s primjenom traneksamične kiseline je ograničeno te nema iskustva s primjenom aminokaproatne kiseline i aprotinina u bolesnika koji primaju rivaroksaban. Nema ni znanstvene osnove za korist ni iskustva s primjenom sistemskog hemostatika dezmopresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

Acetilsalicilatna kiselina

Razlikuju se kronično predoziranje acetilsalicilatnom kiselinom, koja se očituje prvenstveno kroz smetnje u središnjem živčanom sustavu poput pospanosti, omaglice, smetenosti ili mučnine („salicilizam”) i akutna intoksikacija.
Teška acidobazna neravnoteža dominantna je značajka akutne intoksikacije acetilsalicilatnom

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

kiselinom. Čak i unutar terapijskog raspona doza dolazi do respiratorne alkaloze zbog povećane brzine disanja. To se nadoknađuje povećanim izlučivanjem hidrogenkarbonata putem bubrega, tako da pH krvi ostaje normalan. Kod toksičnih doza, ta kompenzacija više nije dovoljna i pH te koncentracije hidrogenkarbonata u krvi opadaju. Koncentracija PCO_2 u plazmi ponekad može biti normalna. Slika bi mogla odgovarati metaboličkoj acidozi, no zapravo će se raditi o kombinaciji respiratorne i metaboličke acidoze. Razlozi za to su: ograničeno disanje uslijed toksičnih doza, nakupljanje kiseline, dijelom kao rezultat smanjenog izlučivanja putem bubrega (sumporne i fosforne kiseline, kao i salicilne kiseline, mliječne kiseline, acetooctene kiseline, između ostalog) zbog poremećenog metabolizma ugljikohidrata. Time nastaje neravnoteža elektrolita, pri čemu se gube veće količine kalija.

Simptomi akutne intoksikacije
Simptomi blažih razina akutne intoksikacije (200 – 400 µg/ml): osim poremećaja acidobazne ravnoteže i ravnoteže elektrolita (npr. gubitak kalija), hipoglikemije, kožnih erupcija i gastrointestinalnog krvarenja, zabilježeni su slučajevi hiperventilacije, zujanja u ušima, mučnina, povraćanje, oštećenje vida i sluha, glavobolja, vrtoglavica i smetenost.
U slučaju teške intoksikacije (preko 400 µg/ml) može doći do delirija, tremora, dispneje, znojenja, eksikoze, hipertermije i kome.
Ako se intoksikacija pokaže smrtonosnom, uzrok smrti je obično zatajenje disanja.

Liječenje intoksikacije
Mogućnosti liječenja intoksikacije acetilsalicilatnom kiselinom ovise o stupnju, stadiju i kliničkim simptomima intoksikacije. Mjere liječenja usklađene su s uobičajenim postupcima za smanjenje apsorpcije djelatne tvari te kontrolu ravnoteže tekućine i elektrolita, kao i poremećaja regulacije temperature i disanja. Prioritet imaju mjere za ubrzanje izlučivanja i vraćanje acidobazne ravnoteže i ravnoteže elektrolita u normalu. Uz primjenu infuzijskih otopina natrijevog hidrogenkarbonata i kalijevog klorida, primjenjuju se i diuretici. Urin treba imati bazičnu reakciju kako bi se povećala ionizacija salicilata, čime se smanjuje brzina redifuzije u tubulima.
Preporuča se redovito praćenje koncentracija u krvi (pH, PCO_2, hidrogenkarbonat, kalij, itd.). U teškim slučajevima može biti potrebna hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa, inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin, ATK oznaka: B01AF51

Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule kombiniraju dva antitrombotika za sprječavanje aterotrombotičkih događaja.

Mehanizam djelovanja

Rivaroksaban

Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa, bioraspoloživ nakon peroralne primjene. Inhibicijom faktora Xa prekida se unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, čime se inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II), a nisu pokazani ni učinci na trombocite.

Acetilsalicilatna kiselina

Acetilsalicilna kiselina ima ireverzibilan antitrombocitni učinak. Taj učinak se postiže acetilacijom ciklooksigenaze. Time se ireverzibilno inhibira stvaranje tromboksana A_2 (prostaglandina koji potiče agregaciju trombocita i ima vazokonstrikcijske učinke) u trombocitima. To je trajni učinak koji obično traje cijeli životni vijek trombocita od 8 dana.
Paradoksalno, acetilsalicilatna kiselina također inhibira stvaranje prostaciklina (prostaglandina koji

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

ima antitrombocitne, ali i vazodilatacijske učinke) u endotelnim stanicama vaskularnih stijenki. Ovaj učinak je privremen.
Nakon što se acetilsalicilna kiselina izluči iz krvi, prostaciklin se ponovno proizvodi u endotelnim stanicama koje imaju jezgru.
Stoga, pri niskim dnevnim dozama (<100 mg/dan), acetilsalicilatna kiselina blokira tromboksan A_2 u trombocitima bez značajnog smanjenja proizvodnje prostaciklina.

Farmakodinamički učinci

U ljudi je uočena o dozi ovisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban utječe na protrombinsko vrijeme (PV) ovisno o dozi, pri čemu postoji bliska korelacija s njegovom koncentracijom u plazmi (r = 0,98), ako se u testu koristi Neoplastin. Drugim bi se reagensima dobili drugačiji rezultati. Očitanja PV-a treba obaviti u sekundama jer je INR kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulans.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju poništavanja farmakodinamičkog učinka rivaroksabana u zdravih odraslih osoba (n=22), ocijenjeni su učinci pojedinačne doze (50 IU/kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora (faktor II, IX i X) te PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktor II, VII, IX i X). PCC koji sadrži 3 faktora smanjio je srednju vrijednost PV-a, koristeći Neoplastin reagens, za otprilike 1,0 sekundu unutar 30 minuta u usporedbi sa smanjenjem od otprilike 3,5 sekunde zabilježeno PCC-om koji sadrži 4 faktora. Suprotno tome, PCC koji sadrži 3 faktora imao je veći i brži ukupni učinak na poništavanje promjena u endogenom stvaranju trombina nego PCC koji sadrži 4 faktora (vidjeti dio 4.9).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i vrijeme izmjereno HepTest-om se također produljuju ovisno o dozi, no ti se pokazatelji ne preporučuju za procjenu farmakodinamičkih učinaka rivaroksabana. Tijekom liječenja rivaroksabanom nema potrebe za kliničkim rutinskim praćenjem koagulacijskih parametara. Međutim, ako je klinički indicirano, razina rivaroksabana može se mjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (vidjeti dio 5.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s lijekom Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule, međutim, dokazana je bioekvivalentnost lijeka Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule s istodobno primijenjenim rivaroksabanom i acetilsalicilatnom kiselinom (kliničko ispitivanje PAO- P8-022) (za PK parametre vidi dio 5.2). Dokazivanje farmakodinamičkog učinka lijeka Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule temeljilo se na zamjenskom markeru, a to je inhibicija sinteze tromboksana B_2 (TxB_2), koji se smatra široko prihvaćenim zamjenskim markerom za agregaciju trombocita, ali i za učinkovitost u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja.

FD ekvivalencija lijeka Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule s istodobnom primijenjenim tabletama rivaroksabana i acetilsalicilatne kiseline (kliničko ispitivanje PAO-P8-022)

Primarni farmakodinamički (FD) cilj ove studije bio je dokazati ekvivalenciju nakon višestrukih oralnih doza između Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrdih kapsula i pojedinačne tablete acetilsalicilne kiseline primijenjene istodobno s rivaroksabanom, temeljeći se na zamjenskom markeru razina tromboksana B_2 (TxB_2). U ovom ispitivanju, 41 zdrav ispitanik liječen je ispitivanim proizvodom (1 x Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule) primijenjenim dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati) tijekom 8 uzastopnih dana (ukupno 16 primjena). 42 zdrava ispitanika (uključujući 10 pretilih) liječeno je proizvodom Referenca-1 (1 × 2,5 mg rivaroksaban (Xarelto®) filmom obložena tableta) primijenjenim dva puta dnevno (BID) tijekom 8 uzastopnih dana, ujutro i navečer (u razmaku od približno 12 sati), za ukupno 16 primjena te s proizvodom Referenca-2 (1 × 100 mg tableta acetilsalicilatne kiseline (Aspirin®) tableta) primijenjenim jednom dnevno (QD) ujutro tijekom 8 uzastopnih dana, za ukupno 8 primjena. Za jutarnje primjene lijeka, Referenca-1 i Referenca-2 primijenjene su istovremeno.

Sljedeći PD parametri procijenjeni su nakon 8 uzastopnih dana primjene kako bi se pokazala terapijska ekvivalentnost:
• Koncentracija TxB_2 nakon 24 sata (C_{24}) (Tablica 2)

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

• TxB_2 područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme od vremena nula do 24 sata (AUC_{0-24}) (Tablica 2)
• Odgovor ispitanika na liječenje (test ili referenca) (Tablica 3)

Tablica 2. Usporedba statističkih rezultata za TxB_2 nakon 8 uzastopnih dana primjene (PAO P8-022)

Parametar	**Geometrijska LSsrednja vrijednost[a]**		**95% interval pouzdanosti (%)**		
	Liječenje-3 (Test) **N=38**	**Liječenje-4** (Referenca) **N=40**	**Omjer (%)**	**donji**	**gornji**
C_{24}	2,41	4,45	54,19	49,07	59,86
AUC_{0-24}	25,54	41,48	61,56	55,00	68,91

[a] jedinice su u ng/mL za C_{24} i u ng·h/mL za AUC_{24}

Procjena limita ekvivalencije temeljila se na ciljnom terapijskom rasponu zamjenskog markera TxB_2 (1 ng/mL do 10 ng/mL), što odgovara inhibiciji TxB_2 > 97%. Nakon 8 uzastopnih dana primjene, gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (CI, engl. *Confidence Interval*), izračunata iz eksponencijalnog ln-transformiranog parametra C_{24} u ispitivanoj skupini i u referentnoj skupini, bila je unutar terapijskog cilja (<10 ng/ mL) s vrijednostima od 2,59 ng/mL odnosno 4,77 ng/mL (vidi tablicu 2).

Nakon 8 uzastopnih dana primjene, omjeri test/referenca (95% CI) iznose 54,19% (49,07-59,86%) za C_{24} i 61,56% (55,00-68,91%) za AUC_{24}. Statistički rezultati ukazuju na to da su omjeri test/referenca geometrijskih LSsrednjih vrijednosti, kao i 95% CI za C_{24} i AUC_{0-}24, bili unutar granica ekvivalencije (vidi tablicu 2). Na temelju usporedivih rezultata razina zamjenskog markera TxB_2, ispitivani proizvod smatra se terapeutski ekvivalentnim referentnom proizvodu koji je primijenjen u uvjetima natašte kod zdravih odraslih ispitanika, kao i kod ispitanika s pretilošću.

Odgovor ispitanika na liječenje (test ili referenca) također je procijenjen i kategoriziran. Ispitanici su kategorizirani kao oni koji su pokazali odgovor na liječenje (inhibicija kao uspješno liječenje: I_{24} >97%, oni koji su na liječenje odgovorili s nepotpunom inhibicijom: I_{24} ≥95% i ≤97%) ili oni koji nisu pokazali odgovor na liječenje (inhibicija kao neuspjeh liječenja: I_{24} <95%) (Tablica 3).

Tablica 3 predstavlja sažetak odgovora ispitanika na ASK nakon 8-dnevne oralne primjene doze FDC proizvoda (Test – primijenjeno dva puta dnevno) i istodobne primjene Xarelta® (dva puta dnevno) i Aspirina® (100 mg jednom dnevno) temeljen na kategorijama inhibicije zamjenskog markera TxB_2.

Tablica 3. Sažetak odgovora ispitanika na 8. dan nakon višestruke primjene doze – Farmakodinamička populacija (PAO P8-022)

	Liječenje			
	Liječenje -3 (test) **N=42**		**Liječenje -4** (referenca) **N=42**	
Odgovor na liječenje	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Ispitanici koji su pokazali odgovor na liječenje (I_{24} > 97%)	40	100,00	41	97,62
Ispitanici koji su pokazali djelomični odgovor na liječenje (I_{24} ≥ 95% and ≤ 97%)	0	0,00	1	2,38
Ispitanici koji nisu pokazali odgovor na liječenje (I_{24} < 95%)	0	0,00	0	0,00

Nakon 8 dana primjene terapije, svi ispitanici (100%) su odgovorili na testni proizvod (I_{24}>97%), dok je 41 od 42 ispitanika (97,62%) odgovorilo na referentni proizvod (I_{24}>97%), što ukazuje na

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

ekvivalentni stupanj inhibicije između test i referentnih formulacija (vidi tablicu 3).

Pokazalo se da Hypolivat pruža sličan terapijski učinak u pogledu prevencije aterotombotskih događaja (putem zamjenskog markera TxB_2), u usporedbi sa standardnim liječenjem, tj. istodobnom primjenom rivaroksabana i ASK, unatoč razlici u doziranju ASA komponente (dva puta dnevno (BID) u odnosu na jednom dnevno (QD)).

Rivaroksaban

Akutni koronarni sindrom
Klinički program za rivaroksaban osmišljen je da bi se pokazala djelotvornost rivaroksabana u sprječavanju kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (IM) ili moždanog udara u ispitanika s nedavnim akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda s povišenjem ST spojnice [STEMI], infarkt miokarda bez povišenja ST-spojnice [NSTEMI] ili nestabilna angina pektoris). U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 bolesnika bilo je nasumično raspodijeljeno u omjeru 1:1:1 u jednu od tri terapijske skupine: rivaroksaban 2,5 mg peroralno dvaput na dan, 5 mg peroralno dvaput na dan ili placebo dvaput na dan primijenjen istodobno s ASK-om samim ili s ASK-om uz dodatak tienopiridina (klopidogrel ili tiklopidin). Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom, mlađi od 55 godina, morali su imati diabetes mellitus ili prethodni infarkt miokarda. Medijan trajanja liječenja iznosio je 13 mjeseci i ukupno trajanje liječenja iznosilo je do gotovo 3 godine. 93,2% bolesnika istodobno je primalo ASK uz dodatak tienopiridina, a 6,8% samo ASK. Među bolesnicima koji su primali dvostruku antitrombocitnu terapiju, 98,8% primalo je klopidogrel, 0,9% primalo je tiklopidin, a 0,3% primalo je prasugrel. Bolesnici su primili prvu dozu rivaroksabana najmanje 24 sata i najviše 7 dana (srednja vrijednost 4,7 dana) nakon prijema u bolnicu, ali čim je to bilo moguće nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma, uključujući postupke revaskularizacije i kada bi se obično prekinula parenteralna antikoagulacijska terapija.

Oba režima primjene rivaroksabana, 2,5 mg dvaput na dan i 5 mg dvaput na dan, bila su djelotvorna u daljnjem smanjivanju incidencije kardiovaskularnih događaja u odnosu na standardno antitrombocitno liječenje. Režim od 2,5 mg dvaput na dan smanjio je smrtnost, a dokazi pokazuju da je niža doza imala manji rizik od krvarenja pa se stoga rivaroksaban od 2,5 mg dvaput na dan primijenjen istodobno samo s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) ili s ASK-om uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina preporučuje za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma s povišenim srčanim biomarkerima.

U odnosu na placebo, rivaroksaban je značajno smanjio primarni kompozitni ishod kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara. Korist je rezultat smanjenja KV smrti i IM i javlja se rano s neprekidnim učinkom kroz cijelo razdoblje liječenja (vidjeti tablicu 5 i sliku 1). Prvi sekundarni ishod (svi uzroci smrti, infarkt miokarda ili moždani udar) također je bio značajno smanjen. Dodatna je retrospektivna analiza pokazala nominalno značajno smanjenje stope incidencije tromboze stenta u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 4). Stope incidencije glavnog ishoda sigurnosti (nekoronarna arterijska premosnica (CABG) TIMI velika krvarenja) bile su više u bolesnika liječenih rivaroksabanom nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti tablicu 6). Međutim, stope incidencije bile su slične kod rivaroksabana i placeba za komponente krvarenja sa smrtnim ishodom, hipotenzije koja je zahtijevala liječenje intravenskim inotropnim sredstvima i kirurških zahvata zbog krvarenja koje ne prestaje.

U tablici 5 prikazani su rezultati djelotvornosti u bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji. Rezultati sigurnosti u ovoj podskupini bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji bili su usporedivi s ukupnim rezultatima sigurnosti.

Bolesnici s povišenim biomarkerima (troponin ili CK-MB) koji prethodno nisu imali moždani udar/TIA činili su 80% populacije uključene u ispitivanje. Rezultati ove populacije bolesnika bili su također u skladu s općenitim rezultatima djelotvornosti i sigurnosti.

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom [a)]**	
Terapijska doza	**rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=5114 n(%) omjer hazarda (95% CI) p- vrijednost [b)]**	**Placebo N=5113 n (%)**
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Smrtnost od svih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Kardiovaskularna smrt	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Smrtnost od svih uzroka	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
Infarkt miokarda	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Moždani udar	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Tromboza stenta	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

[a)] modificirana analiza skupine bolesnika planirane za liječenje (analiza ukupne skupine bolesnika planirane za liječenje za trombozu stenta)

[b)] u odnosu na placebo; Log-rank p-vrijednost

* statistički superioran

** nominalno značajan

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji [a)]**	
Terapijska doza	**rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=3114 n (%) omjer hazarda (95% CI) p- vrijednost [b)]**	**Placebo N=3096 n (%)**
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar	153 (4,9%) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Kardiovaskularna smrt	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Smrtnost od svih uzroka	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
Infarkt miokarda	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Moždani udar	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Tromboza stenta	47 (1,5%) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

[a)] modificirana analiza skupine bolesnika planirane za liječenje (analiza ukupne skupine bolesnika planirane za liječenje za trombozu stenta)

[b)] u odnosu na placebo; Log-rank p-vrijednost

** nominalno značajan

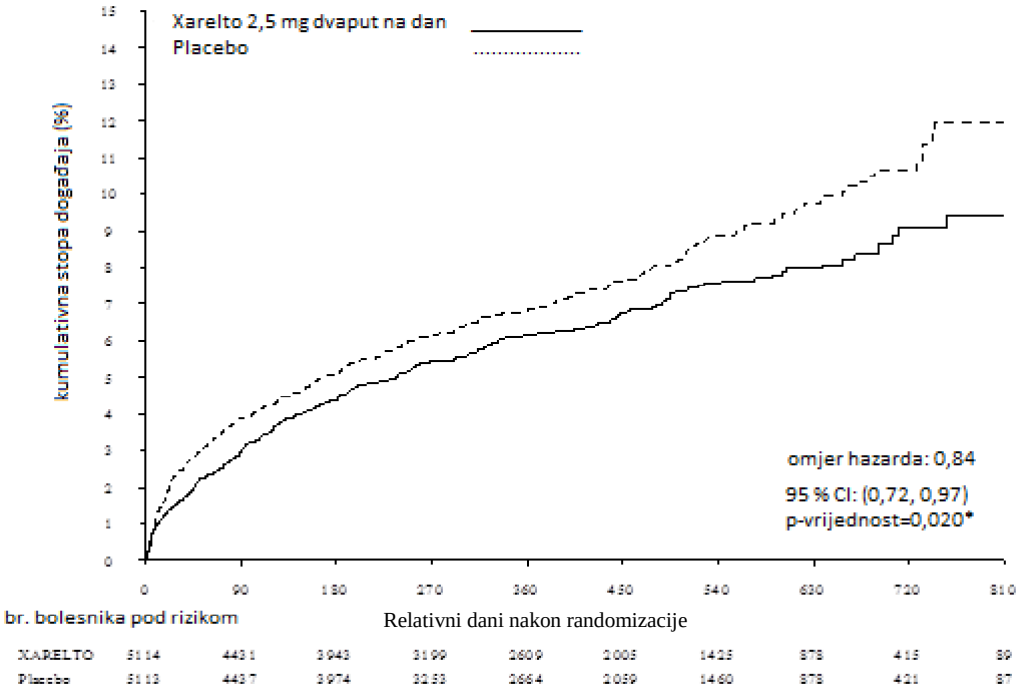
Tablica 6. Rezultati sigurnosti iz ispitivanja faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom** [a)]	
Terapijska doza	**rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=5115 n (%) omjer hazarda (95% CI) p- vrijednost** [b)]	**Placebo N=5125 n (%)**
Ne-CABG TIMI veliko krvarenje	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77)p = < 0,001*	19 (0,4%)
Krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,1%) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Simptomatsko intrakranijalno krvarenje	14 (0,3%) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Hipotenzija koja zahtijeva liječenje intravenskim inotropnim lijekovima	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Kirurški zahvat zbog krvarenja koje ne prestaje	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzija 4 ili više jedinica krvi u razdoblju od 48 sati	19 (0,4%)	6 (0,1%)

[a)] populacija za procjenu sigurnosti, na terapiji
[b)] u odnosu na placebo; Log-rank p-vrijednost
* statistički značajno

Slika 1. Vrijeme do pojave primarnog ishoda djelotvornosti (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar)



BKA/BPA
Ispitivanje faze III pod nazivom COMPASS (27 395 bolesnika, 78,0% muškaraca, 22,0% žena) pokazalo je djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u prevenciji kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara u bolesnika s BKA-om ili simptomatskim BPA-om s visokim rizikom od ishemijskih događaja. Bolesnici su bili praćeni tijekom medijana od 23 mjeseca, a maksimalno 3,9 godina.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Ispitanici kojima nije neprekidno bilo potrebno liječenje inhibitorom protonske pumpe bili su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala pantoprazol i skupinu koja je primala placebo. Svi su bolesnici potom bili nasumično raspoređeni u omjeru 1:1:1 u skupinu koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan i ASK u dozi od 100 mg jedanput na dan, skupinu koja je primala rivaroksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan te skupinu koja je primala samo ASK u dozi od 100 mg jedanput na dan i njima odgovarajuće skupine koje su primale placebo.

U bolesnika s BKA-om bolest je zahvaćala više krvnih žila i/ili su ti bolesnici prethodno imali infarkt miokarda. Bolesnici u dobi < 65 godina morali su imati aterosklerozom zahvaćena barem dva krvožilna područja ili najmanje dva dodatna čimbenika rizika za kardiovaskularnu bolest.

Bolesnici s BPA-om imali su prethodne intervencije kao što je ugradnja premosnice ili perkutana transluminalna angioplastika ili amputacija uda ili stopala zbog bolesti arterija ili intermitentne klaudikacije s omjerom krvnog tlaka na gležnju i nadlaktici < 0,90 i/ili značajnu stenozu periferne arterije ili prethodnu revaskularizaciju karotidne arterije ili asimptomatsku stenozu karotidne arterije ≥ 50%.

Kriteriji isključenja uključivali su potrebu za dvojnom antitrombocitnom ili drugom antitrombocitnom terapijom koja nije ASK ili peroralnom antikoagulantnom terapijom i bolesnike s velikim rizikom od krvarenja ili zatajivanjem srca s ejekcijskom frakcijom < 30% ili kategorije III ili IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji, ili bilo kakvim ishemijskim, nelakunarnim moždanim udarom unutar 1 mjeseca, ili hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom u anamnezi.

Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan bio je superioran ASK-u u dozi od 100 mg u pogledu smanjenja primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (vidjeti tablicu 7 i sliku 2).

Primarni ishod sigurnosti primjene (događaji velikog krvarenja prema modificiranim kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu, ISTH) bio je značajno povećan u bolesnika liječenih rivaroksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan u usporedbi s bolesnicima koji su primali ASK u dozi od 100 mg (vidjeti tablicu 8).

U pogledu primarnog ishoda djelotvornosti, opažena korist liječenja rivaroksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan uz dodatak ASK-a u dozi od 100 mg jedanput na dan u usporedbi s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan imala je HR 0,89 (95% CI 0,7-1,1) u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (incidencija 6,3% nasuprot 7,0%) te HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) u bolesnika u dobi < 75 godina (3,6% nasuprot 5,0%). Za veliko krvarenje prema modificiranim kriterijima ISTH-a opaženo povećanje rizika bilo je HR 2,12 (95% CI 1,5-3,0) u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (5,2% nasuprot 2,5%) i HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) u bolesnika u dobi < 75 godina (2,6% nasuprot 1,7%).

Primjena pantoprazola u dozi od 40 mg jedanput na dan kao dodatka liječenju ispitivanim antitrombotikom u bolesnika bez kliničke potrebe za inhibitorima protonske pumpe nije pokazala korist u prevenciji događaja vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog sustava (tj. kompozita krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, ulceracije gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava ili opstrukcije ili perforacije gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava); stopa incidencije događaja vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog sustava bila je 0,39/100 bolesnik-godina u skupini koja je primala pantoprazol 40 mg jedanput na dan te 0,44/100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo jedanput na dan.

Tablica 7. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III COMPASS

Ispitivana populacija	**Bolesnici s BKA-om/BPA-om** [a)]

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan N=9152**		**ASK 100 mg jedanput na dan N=9126**			
	Bolesnici s događajima	**KM%**	**Bolesnici s događajima**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**p- vrijednost [b)]**
Moždani udar, infarkt miokarda ili kardiovaskularna smrt	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- moždani udar	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- infarkt miokarda	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- kardiovaskularna smrt	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Smrtnost od svih uzroka	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Akutna ishemija ekstremiteta	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

[a)] analiza skupine bolesnika planirane za liječenje, primarne analize
[b)] naspram ASK 100 mg; log-rang p-vrijednost
* Smanjenje primarnog ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiorno.
CI: raspon pouzdanosti; KM %: Kaplan-Meierova procjena rizika kumulativne incidencije izračunatog nakon 900 dana

Tablica 8. Rezultati sigurnosti primjene iz ispitivanja faze III COMPASS

Ispitivana populacija	**Bolesnici s BKA-om/BPA-om [a)]**		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan, N=9152 n (kum. rizik %)**	**ASK 100 mg jedanput na dan N=9126 n (kum. rizik %)**	**Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost [b)]**
Veliko krvarenje prema modificiranim kriterijima ISTH-a	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Događaj krvarenja sa smrtnim ishodom	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Simptomatsko krvarenje u kritični organ (bez smrtnog ishoda)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krvarenje na mjestu kirurškog zahvata koje je zahtijevalo ponovnu operaciju (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

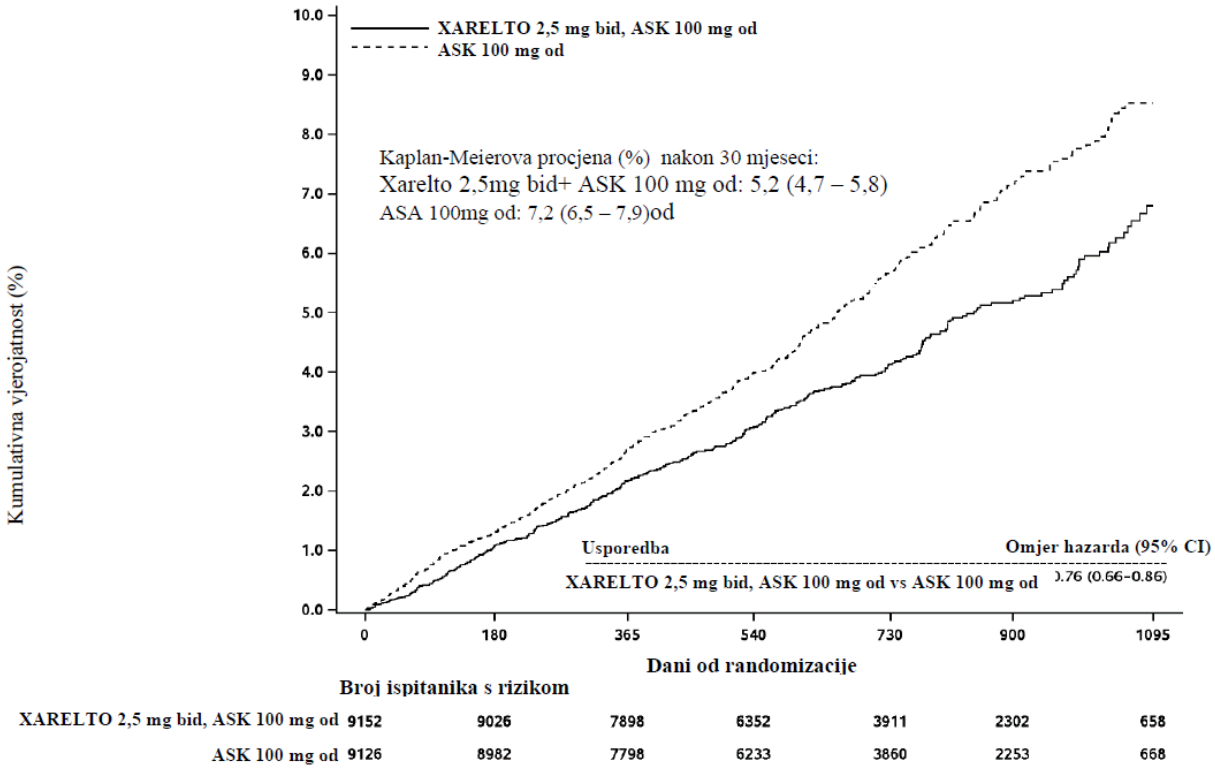
- Krvarenje koje je dovelo do hospitalizacije (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ, nije zahtijevalo ponovnu operaciju)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Uz noćenje u bolnici	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Bez noćenja u bolnici	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Veliko gastrointestinalno krvarenje	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Veliko intrakranijalno krvarenje	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

[a)] analiza skupine bolesnika planirane za liječenje, primarne analize

[b)] naspram ASK 100 mg; log-rang p-vrijednost

CI: raspon pouzdanosti; kum. rizik: rizik kumulativne incidencije (Kaplan-Meierova procjena) nakon 30 mjeseci; ISTH: Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

Slika 2. Vrijeme do prve pojave primarnog ishoda djelotvornosti (moždani udar, infarkt miokarda, kardiovaskularna smrt) u ispitivanju COMPASS



bid: dvaput na dan; od: jedanput na dan; CI: raspon pouzdanosti

<u>Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA</u>

U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju faze III pod nazivom **VOYAGER PAD**, 6564 bolesnika u kojih je nedavno uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda (kirurškim ili endovaskularnim zahvatom, uključujući i kombinirani postupak) zbog simptomatskog BPA randomizirano je u omjeru 1 : 1 u jednu od dvije skupine koje su primale antitrombotsku terapiju: skupinu koja je primala rivaroksaban od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan ili u skupinu koja je primala ASK u dozi od 100 mg jedanput na dan. Bolesnicima je bilo dopušteno dodatno primati standardnu dozu klopidogrela jedanput na dan najdulje 6 mjeseci. Cilj ispitivanja bio je dokazati djelotvornost i sigurnost rivaroksabana uz dodatak ASK-a u

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

prevenciji infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije uda ili velike amputacije zbog vaskularne etiologije u bolesnika u kojih je nedavno uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA. Bili su uključeni bolesnici u dobi od ≥ 50 godina s dokumentiranim umjerenim do teškim simptomatskim aterosklerotskim BPA-om donjeg uda dokazanim na svim sljedećim razinama: kliničkoj (tj. funkcionalna ograničenja), anatomskoj (tj. slikovni dokazi BPA distalno od vanjske ilijačne arterije) i hemodinamičkoj (indeks gležanj-nadlaktica [engl. *ankle-brachial index,* ABI] ≤ 0,80 ili indeks palac-nadlaktica [engl. *toe-brachial index*, TBI] ≤ 0,60 u bolesnika bez prethodne revaskularizacije udova u anamnezi ili ABI ≤ 0,85 ili TBI ≤ 0,65 u bolesnika s prethodnom revaskularizacijom u anamnezi). Bili su isključeni bolesnici kojima je bila potrebna dvojna antitrombocitna terapija > 6 mjeseci ili bilo koja dodatna antitrombocitna terapija osim ASK-a i klopidogrela, ili oralna antikoagulacijska terapija, kao i bolesnici s anamnezom intrakranijalnog krvarenja, moždanog udara ili TIA-e ili bolesnici s eGFR < 15 ml/min.

Srednja vrijednost trajanja praćenja bila je 24 mjeseca, a najdulje praćenje trajalo je 4,1 godinu. Srednja vrijednost dobi uključenih bolesnika bila je 67 godina, a 17% populacije bolesnika bilo je u dobi od > 75 godina. Medijan vremena od indeksnog postupka revaskularizacije do početka ispitivanog liječenja iznosio je 5 dana u cjelokupnoj populaciji (6 dana nakon kirurške i 4 dana nakon endovaskularne revaskularizacije uključujući kombinirane postupke). Ukupno je 53,0% bolesnika primalo kratkotrajnu osnovnu terapiju klopidogrelom u medijanu trajanja od 31 dana. Prema planu ispitivanja, ispitivano liječenje moglo je započeti čim je bilo moguće, ali najkasnije 10 dana nakon uspješnog postupka revaskularizacije, kao kriterija za uključenje, i nakon uspostavljene hemostaze.

Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om od 100 mg jedanput na dan bio je superioran u usporedbi s primjenom samo ASK-a u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije udova i velike amputacije zbog vaskularne etiologije (vidjeti tablicu 9). Događaji TIMI velikog krvarenja kao primarni ishod sigurnosti bili su češći u bolesnika liječenih rivaroksabanom i ASK-om, bez povećanja smrtonosnog ili intrakranijalnog krvarenja (vidjeti tablicu 10). Sekundarni ishodi djelotvornosti bili su ispitani prema unaprijed određenom, hijerarhijskom redoslijedu (vidjeti tablicu 9).

Tablica 9. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III VOYAGER PAD

Ispitivana populacija	**Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA** [a)]		
Terapijska doza	**rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan N=3286 n (kum. rizik %)** [c)]	**ASA 100 mg jedanput na dan N=3278 n (kum. rizik %)** [c)]	**omjer hazarda (95% CI)** [d)]
Primarni ishod djelotvornosti [b)]	**508 (15,5%)**	**584 (17,8%)**	**0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043** [e)]*
- infarkt miokarda	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- ishemijski moždani udar	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- KV smrt	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- akutna ishemija uda [f)]	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- velika amputacija zbog vaskularne etiologije	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Sekundarni ishod djelotvornosti			
neplanirana indeksna revaskularizacija zbog recidivirajuće ishemije uda	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 [e)]*

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

hospitalizacija zbog koronarnog ili perifernog uzroka (bilo koji donji ud) trombotičke naravi	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 e)*
smrtnost od svih uzroka	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
VTE događaji	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

a) skup podataka za analizu populacije planirane za liječenje, primarne analize; prema prosudbi ICAC-a
b) kompozitni ishod sastavljen od infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti (KV smrt i nepoznati uzrok smrti), akutne ishemije uda i velike amputacije zbog vaskularne etiologije
c) u obzir se uzima samo prva pojava ishodnog događaja uključenog u analizu unutar opsega podataka za jednog ispitanika
d) HR (95% CI) se temelji na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranih prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao jedinom kovarijatom.
e) Jednostrana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao faktorom.
f) Akutna ishemija uda definirana je kao iznenadno značajno pogoršanje perfuzije uda bilo uz novi deficit pulsa ili uz potrebnu terapijsku intervenciju (tj. trombolizu ili trombektomiju ili hitnu revaskularizaciju) koja je dovela do hospitalizacije
* Smanjenje ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiorno.

CI: raspon pouzdanosti; KV: kardiovaskularni, ICAC (engl. *Independent Clinical Adjudication Committee*): Neovisno povjerenstvo za kliničku procjenu

Tablica 10. Rezultati sigurnosti u ispitivanju faze III VOYAGER PAD

Ispitivana populacija	**Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA a)**		
Terapijska doza	**rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan N=3256 n (kum. rizik %) b)**	**ASK 100 mg jedanput na dan N=3248 n (kum. rizik %) b)**	**omjer hazarda (95% CI) c) p-vrijednost d)**
TIMI veliko krvarenje (CABG / ne-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
intrakranijalno krvarenje	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- manifestno krvarenje povezano sa sniženjem Hb ≥ 5 g/dl / Hct ≥ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
ISTH veliko krvarenje	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- krvarenje u kritični organ bez smrtnog ishoda	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH klinički značajno krvarenje koje nije veliko	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

a) Skup podataka za analizu sigurnosti (svi randomizirani ispitanici s najmanje jednom dozom ispitivanog lijeka), ICAC (engl. *Independent Clinical Adjudication Committee*): Neovisno povjerenstvo za kliničku procjenu
b) n = broj ispitanika s događajem, N = broj ispitanika pod rizikom, % = 100 * n/N, n/100b-god =

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

omjer broja ispitanika s incidentnim događajima / kumulativno vrijeme pod rizikom
[c)] HR (95% CI) se temelji na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranih prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao jedinom kovarijatom.
[d)] Dvostrana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao faktorom.

Bolesnici s BKA-om koji imaju zatajivanje srca
COMMANDER HF ispitivanje uključilo je 5022 bolesnika sa zatajivanjem srca i značajnom bolesti koronarnih arterija (BKA) nakon hospitalizacije radi dekompenzacije srčanog zatajivanja, koji su randomizirani u jednu od dvije skupine: rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan (N=2507) ili placebo (N=2515). Ukupni medijan trajanja liječenja bio je 504 dana. Bolesnici su morali imati simptomatsko zatajivanje srca najmanje 3 mjeseca i ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction,* LVEF) ≤40% unutar jedne godine od uključenja. Medijan početnih vrijednosti ejekcijske frakcije bio je 34% (interkvartilni raspon 28% – 38%), a 53% ispitanika bili su kategorije III ili IV, prema NYHA klasifikaciji.

Primarna analiza djelotvornosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvaća smrtnost od svih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar) nije pokazala statistički značajnu razliku između skupine koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan i skupine koja je primala placebo s HR=0,94 (95% CI 0,84 – 1,05), p=0,270. Za smrtnost od svih uzroka, nije bilo razlike između rivaroksabana i placeba u broju događaja (stopa događaja na 100 bolesnik-godina; 11,41 naspram 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 – 1,10; p=0,743). Stopa događaja za infarkt miokarda na 100 bolesnik-godina bila je 2,08 naspram 2,52 (HR 0,83; 95% CI: 0,63 do 1,08; p=0,165), a za moždani udar stopa događaja na 100 bolesnik-godina bila je 1,08 naspram 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: 0,47 do 0,95; p=0,023). Glavni ishod sigurnosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvaća smrtonosna krvarenja ili krvarenja u kritični prostor s mogućnosti trajnog invaliditeta) javio se u 18 (0,7%) bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan te u 23 (0,9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo (HR=0,80; 95% CI 0,43 – 1,49; p=0,484). Veliko krvarenje, prema kriterijima ISTH-a, značajno je povećano u skupini s rivaroksabanom u odnosu na placebo (stopa događaja na 100 bolesnik-godina: 2,04 naspram 1,21, HR 1,68; 95% CI: 1,18 – 2,39; p=0,003).

U bolesnika s blagim i umjerenim zatajivanjem srca učinci liječenja za podskupine iz ispitivanja COMPASS bili su slični onima iz cjelokupne ispitivane populacije (vidjeti dio BKA/BPA).

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Hypolivat u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji aterotrombotičkih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Unakrsnim ispitivanjem s jednom ili višestrukim dozama procijeninejni su farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule, koji se uzimao dva puta dnevno, u usporedbi s pojedinačnim tabletama od 2,5 mg rivaroksabana koje su se uzimale dva puta dnevno i 100 mg acetilsalicilatne kiseline koje su se uzimale jednom dnevno u zdravih ispitanika i u ispitanika s pretilošću (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanje je pokazalo da je farmakokinetika pojedinačne doze komponente rivaroksabana u lijeku Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule bioekvivalentna rivaroksabanu koji se istodobno primjenjuje s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) kao pojedinačnim lijekovima. FD ekvivalencija između lijeka Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule i pojedinačnih tableta acetilsalicilatne kiseline primijenjenih istodobno s rivaroksabanom prikazana je u odjeljku 5.1.

Sljedeće informacije odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinih djelatnih tvari lijeka Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule.

Apsorpcija

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Rivaroksaban
Rivaroksaban se brzo apsorbira uz maksimalne koncentracije (C_{max}) 2-4 sata nakon uzimanja tablete. Apsorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene gotovo je potpuna, a bioraspoloživost nakon peroralne primjene je visoka (80-100%) za dozu tablete od 2,5 mg, bez obzira na prazan/pun želudac. Unos s hranom ne utječe na površinu ispod krivulje rivaroksabana (AUC) ili C_{max} pri dozi od 2,5 mg. Rivaroksaban 2,5 mg tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Farmakokinetika rivaroksabana približno je linearna do doze od 15 mg jedanput na dan. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana umjerena je s interindividualnom varijabilnošću (CV%) u rasponu od 30% do 40%.

Apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Zabilježeno je smanjenje AUC za 29% i C_{max} za 56% u usporedbi s tabletom kad se rivaroksaban iz granulata oslobađa u proksimalnom tankom crijevu. Izloženost se dodatno smanjuje kad se rivaroksaban oslobađa u distalnom tankom crijevu ili uzlaznom debelom crijevu. Stoga treba izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca budući da to može rezultirati smanjenom apsorpcijom i s time povezanom izloženosti rivaroksabanu.

Bioraspoloživost (AUC i C_{max}) je bila usporediva za 20 mg rivaroksabana primijenjenog peroralno u obliku zdrobljene tablete umiješane u kašu od jabuke ili suspendirane u vodi i primijenjene putem želučane sonde nakon čega je uslijedio tekući obrok, u usporedbi s cijelom tabletom. S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil rivaroksabana proporcionalan dozi, rezultati ovog ispitivanja bioraspoloživosti vjerojatno su primjenjivi na niže doze rivaroksabana.

Acetilsalicilatna kiselina
Ovisno o galenskoj formulaciji, acetilsalicilatna kiselina se nakon oralne primjene brzo i potpuno apsorbira. Preostali acetilni dio acetilsalicilne kiseline podliježe djelomičnom hidrolitičkom cijepanju tijekom prolaska kroz sluznicu gastrointestinalnog trakta.
Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon 10-20 minuta (acetilsalicilna kiselina), odnosno 0,3-2 sata (ukupni salicilat).

Distribucija

Rivaroksaban
Stupanj vezanja na proteine plazme u ljudi je visok, oko 92% do 95%, pri čemu je glavna komponenta na koju se veže serumski albumin. Volumen distribucije je umjeren, pri čemu V_{ss} iznosi oko 50 litara.

Acetilsalicilatna kiselina
Vezanje proteina u ljudskoj plazmi ovisi o koncentraciji; utvrđene su vrijednosti od 49% do preko 70% (acetilsalicilatna kiselina) i 66% do 98% (salicilatna kiselina).
Salicilatna kiselina može se detektirati u cerebrospinalnoj tekućini i sinovijalnoj tekućini nakon oralne primjene acetilsalicilatne kiseline.
Salicilatna kiselina prolazi placentu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija i eliminacija

Rivaroksaban
Oko 2/3 primijenjene doze rivaroksabana metabolički se razgradi, od čega se oko polovina eliminira putem bubrega, a druga polovina putem crijeva. Preostala 1/3 primijenjene doze izlučuje se izravno bubrezima u mokraću u obliku nepromijenjene djelatne tvari, pretežno aktivnom bubrežnom sekrecijom.
Rivaroksaban se metabolizira s pomoću CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP-izoformama. Oksidacijska razgradnja morfolinonske skupine i hidroliza amidnih veza glavna su mjesta biotransformacije. Istraživanja *in vitro* pokazala su da je rivaroksaban supstrat transportnih proteina P-gp-a (engl. P-glycoprotein) i BCRP-a (engl. breast cancer resistance protein).
Nepromijenjeni rivaroksaban najvažniji je spoj u ljudskoj plazmi, bez glavnih ili djelatnih cirkulirajućih metabolita. Budući da mu sistemski klirens iznosi oko 10 l/h, rivaroksaban se može

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

svrstati među lijekove s niskim klirensom. Nakon intravenski primijenjene doze od 1 mg, poluvijek eliminacije iznosi oko 4,5 sata. Nakon peroralne primjene eliminacija postaje ograničena brzinom apsorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme odvija se s terminalnim poluvijekom od 5 do 9 sati kod mlađih pojedinaca te s terminalnim poluvijekom od 11 do 13 sati u starijih.

Acetilsalicilatna kiselina
Acetilsalicilatna kiselina se pretvara u svoj glavni metabolit, salicilatnu kiselinu, prije, tijekom i nakon apsorpcije. Metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega.
Osim salicilatne kiseline, glavni metaboliti acetilsalicilatne kiseline su glicinski konjugat salicilatne kiseline (salicilurična kiselina), eter i esterski glukuronidi salicilatne kiseline (salicil fenol glukuronid i salicil acetil glukuronid) i gentizinska kiselina proizvedena oksidacijom salicilatne kiseline i njenog konjugata glicina.

Kinetika eliminacije salicilatne kiseline uvelike ovisi o dozi, jer je sposobnost metabolizma salicilatne kiseline ograničena (poluvrijeme eliminacije varira između 2 i 30 sati).
Poluvrijeme eliminacije acetilsalicilatne kiseline iznosi samo nekoliko minuta; poluvrijeme eliminacije salicilatne kiseline je 2 h nakon doze od 0,5 g acetilsalicilatne kiseline i 4 h nakon 1 g; ono se povećava na 20 h nakon jedne doze od 5 g.

Posebne populacije

Spol
Ispitivanja su pokazala da nema klinički značajne razlike u farmakokinetici ni u farmakodinamici rivaroksabana između bolesnika i bolesnica.

Starija populacija
Stariji bolesnici su bili izloženi većim plazmatskim koncentracijama rivaroksabana nego mlađi, pri čemu je srednja vrijednost AUC bila oko 1,5 puta veća, uglavnom zbog smanjenog (vidljivog) ukupnog i renalnog klirensa na temelju rezultata provedenog istraživanja. Dozu ne treba prilagođavati.

Različite kategorije s obzirom na tjelesnu težinu
Ispitivanja su pokazala da krajnosti u tjelesnoj težini (< 50 kg i > 120 kg) imaju samo mali utjecaj na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Dozu ne treba prilagođavati.

Međurasne razlike
Na temelju rezultata provedenih istraživanja, nisu uočene klinički značajne međurasne razlike u farmakokinetici ni u farmakodinamici rivaroksabana između bijelih, afroameričkih, latinoameričkih, japanskih i kineskih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre
Rezultati istraživanja pokazali da u bolesnika s cirozom s blago oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija A) su uočene samo manje promjene u farmakokinetici rivaroksabana (povećanje AUC rivaroksabana prosječno 1,2 puta), što je bilo približno usporedivo s vrijednostima u odgovarajuće zdrave kontrolne skupine. U bolesnika s cirozom s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija B) srednja vrijednost AUC rivaroksabana značajno se povećala, 2,3 puta u usporedbi s onom u zdravih dobrovoljaca. AUC nevezanog rivaroksabana povećao se 2,6 puta. U tih se bolesnika smanjila i eliminacija rivaroksabana putem bubrega, slično kao i u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega. Nema podataka za bolesnike s teško oštećenom funkcijom jetre.
Inhibicija aktivnosti faktora Xa povećala se za faktor 2,6 u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. PV se slično produljio za faktor 2,1. Bolesnici s umjereno oštećenom funkcijom jetre bili su osjetljiviji na rivaroksaban, što je rezultiralo većim nagibom krivulje odnosa PK/PD između koncentracije i PV-a.
Rivaroksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Istraživanja su pokazala da je postojalo povećanje u izloženosti rivaroksabanu u korelaciji sa slabljenjem funkcije bubrega, sudeći prema izmjerenim vrijednostima klirensa kreatinina. U osoba s blago (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min), umjereno (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min) i teško (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (AUC) povećale su se, redom, 1,4, 1,5 i 1,6 puta. Odgovarajući porast farmakodinamičkih učinaka bio je izraženiji. U osoba s blago, umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa povećala se, redom, za faktor 1,5, 1,9 i 2,0 u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Slično tome, PV se produljio, redom, za faktor 1,3, 2,2 i 2,4. Nema podataka za bolesnike s klirensom kreatinina < 15 ml/min.
Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.
Ne preporučuje se primjena u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15 – 29 ml/min (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetički podaci u bolesnika
U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom koji primaju rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan za prevenciju aterotrombotskih događaja, geometrijska srednja vrijednost koncentracije (90% interval predviđanja) 2 do 4 h i oko 12 sati nakon doze bila je 47 (13-123) i 9,2 (4,4-18) mikrograma/l (što ugrubo predstavlja maksimalne i minimalne koncentracije tijekom intervala doziranja), odnosno kako je pokazalo istraživanje koje se provelo.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos
Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između plazmatskih koncentracije rivaroksabana i nekoliko farmakodinamičkih ishoda (inhibicija faktora Xa, PV, aPTV, Heptest) procjenjivan je nakon primjene širokog raspona doza (5- 30 mg dvaput na dan) u provedenom istraživanju. Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se može opisati modelom E_{max}. Podaci za PV općenito se bolje mogu opisati modelom linearnog sjecišta. Ovisno o različitim reagensima korištenim za mjerenje PV-a, nagib pravca znatno se razlikovao. Kad se za mjerenje PV-a koristio Neoplastin, početni PV iznosio je oko 13 s, a nagib pravca bio je oko 3 do 4 s/(100 mikrograma/l). Rezultati analize PK/PD u fazama II i III podudarali su se s podacima ustanovljenima u zdravih ispitanika.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Hypolivat 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalne studije koje koriste trenutno prihvaćene standarde za procjenu toksičnosti za reprodukciju i razvoj nisu dostupne.
Ispitivanja s rivaroksabanom na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Podaci dobiveni na životinjama pokazuju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. U ispitivanju plodnosti mužjaka i ženki u štakora nisu primijećeni učinci kod primjene rivaroksabana.

Toksikološki sigurnosni profil rivaroksabana i acetilsalicilatne kiseline utvrđen je u pokusima na životinjama i na ljudima iz opsežnog kliničkog iskustva. Nema novih relevantnih pretkliničkih podataka koji bi bili dodatni uz podatke koji su već predstavljeni u ovom Sažetku opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
laktoza
celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev laurilsulfat

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

poloksamer
karmeloza natrij, umrežena
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule
titanijev dioksid (E171)
voda, pročišćena
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Aluminij-OPA/Alu/PVC blisteri:
18 mjeseci

HDPE bočice:
2 godine
Nakon prvog otvaranja bočice: 2 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

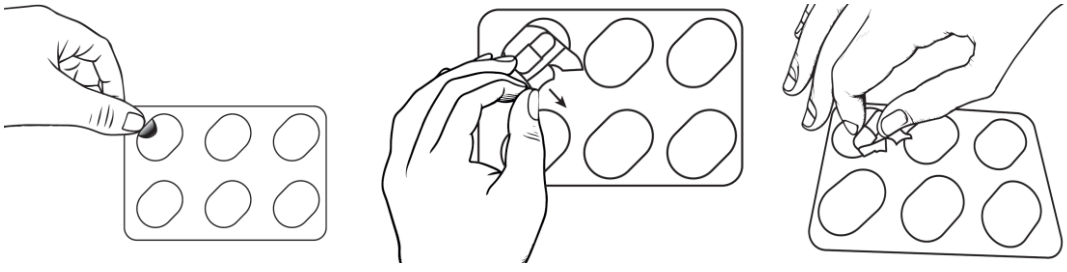
Pakiranja koja sadrže 56 tvrdih kapsula i višestruka pakiranja od 196 (4 pakiranja po 49) tvrdih kapsula u aluminij-OPA/Alu/PVC blisterima.
Pakiranja koja sadrže 56 tvrdih kapsula i višestruka pakiranja od 200 (2 pakiranja po 100) tvrdih kapsula u HDPE bočicama sa sredstvom za sušenje i PP zatvaračem sa zaštitom za djecu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kapsulu treba pažljivo izvaditi iz džepa blistera nakon što se aluminijska folija potrga blizu ruba džepa na donjoj strani blistera, kao što je prikazano na slikama u nastavku.



7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-510098038

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. siječnja 2026.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. travnja 2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO