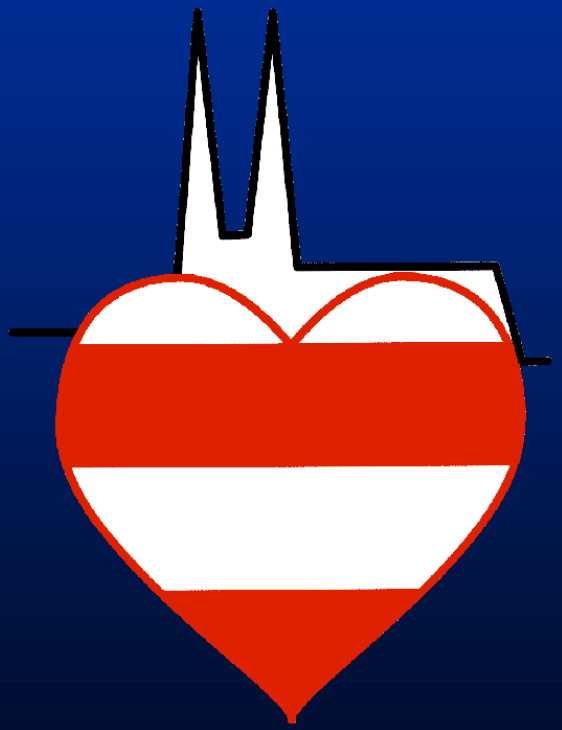
FIXNÍ KOMBINACÍ KE ZLEPŠENÍ COMPLIANCE PACIENTŮ S DYSLIPIDEMÍÍ A K ÚČINNĚJŠÍMU DOSAHOVÁNÍ CÍLOVÝCH HODNOT LDL-CH.



Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,FESC
(Brno)

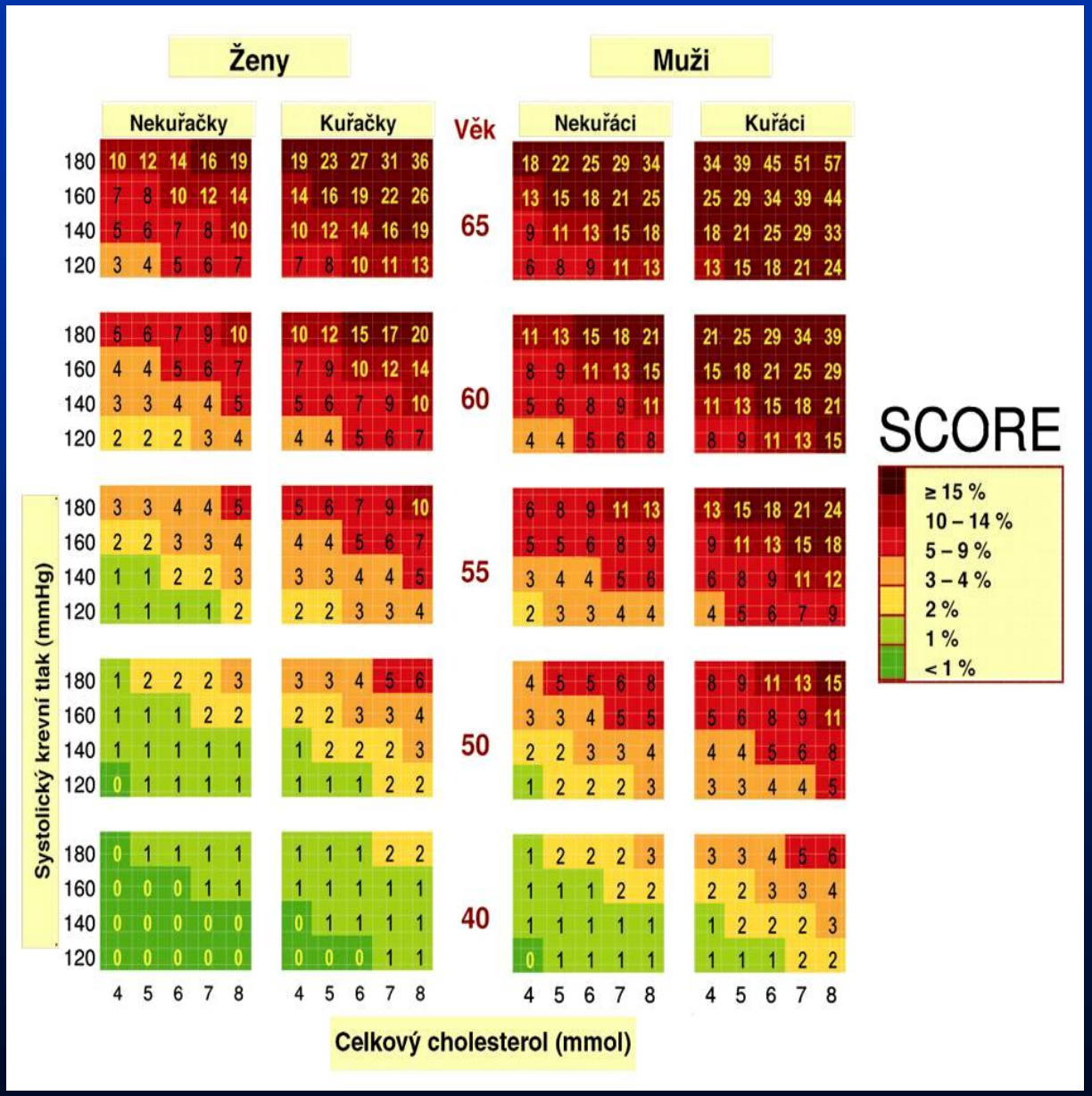
Tato prezentace je sponzorována společností sanofi-aventis, s.r.o.

SACS.GEZERZ.18.04.0416

BRNO, BVV SÁL HRADEC KRÁLOVÉ 7.5.2018

Určeno pro odbornou veřejnost

Desetileté riziko úmrtí na KVO

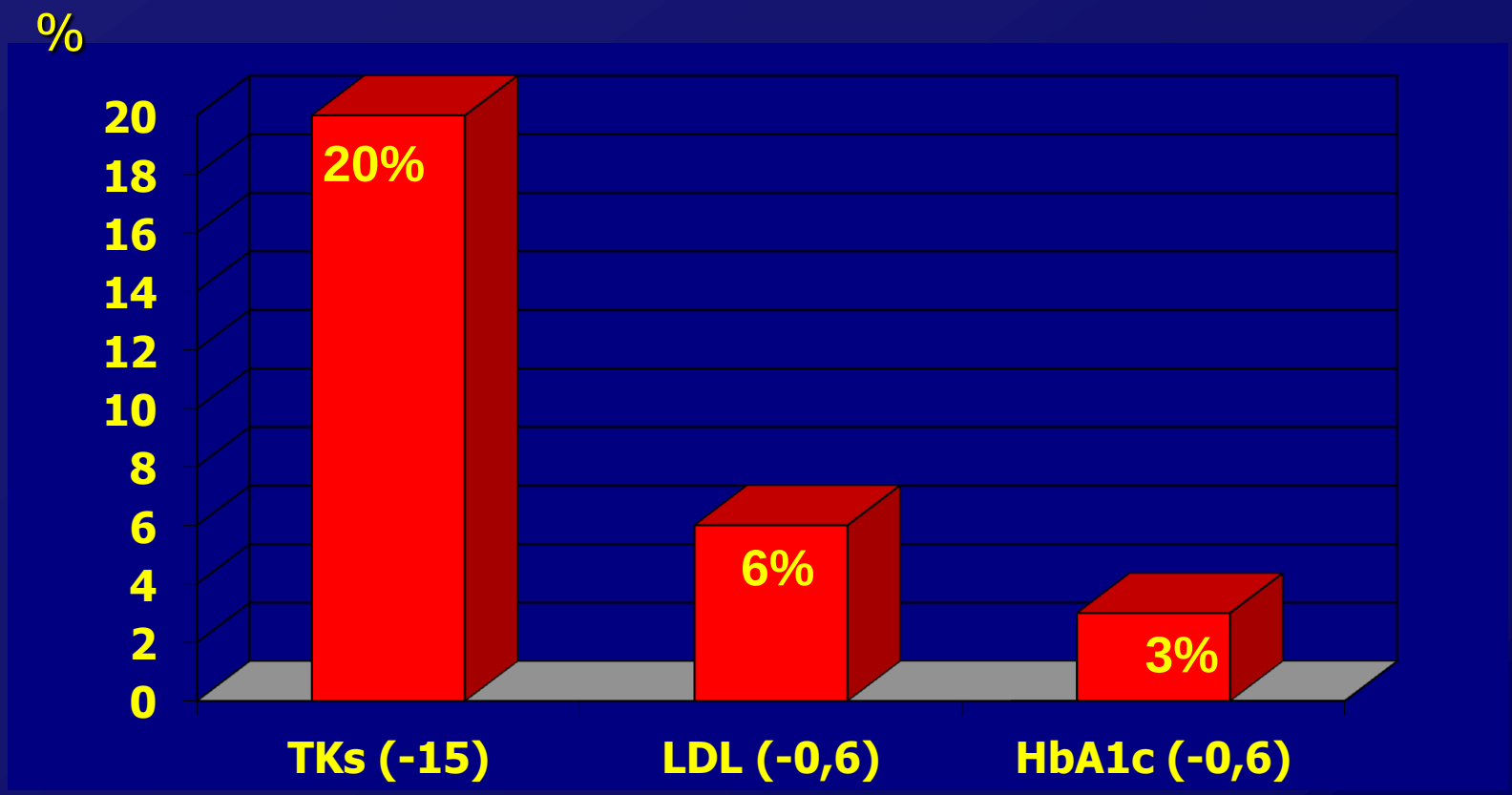


DM
Muži 2x
Ženy 4x

Snížení o 10%
Zábrana KV příhod

E. Braunwald, TIMI 2014

Snížení o 10%
Zábrana KV příhod

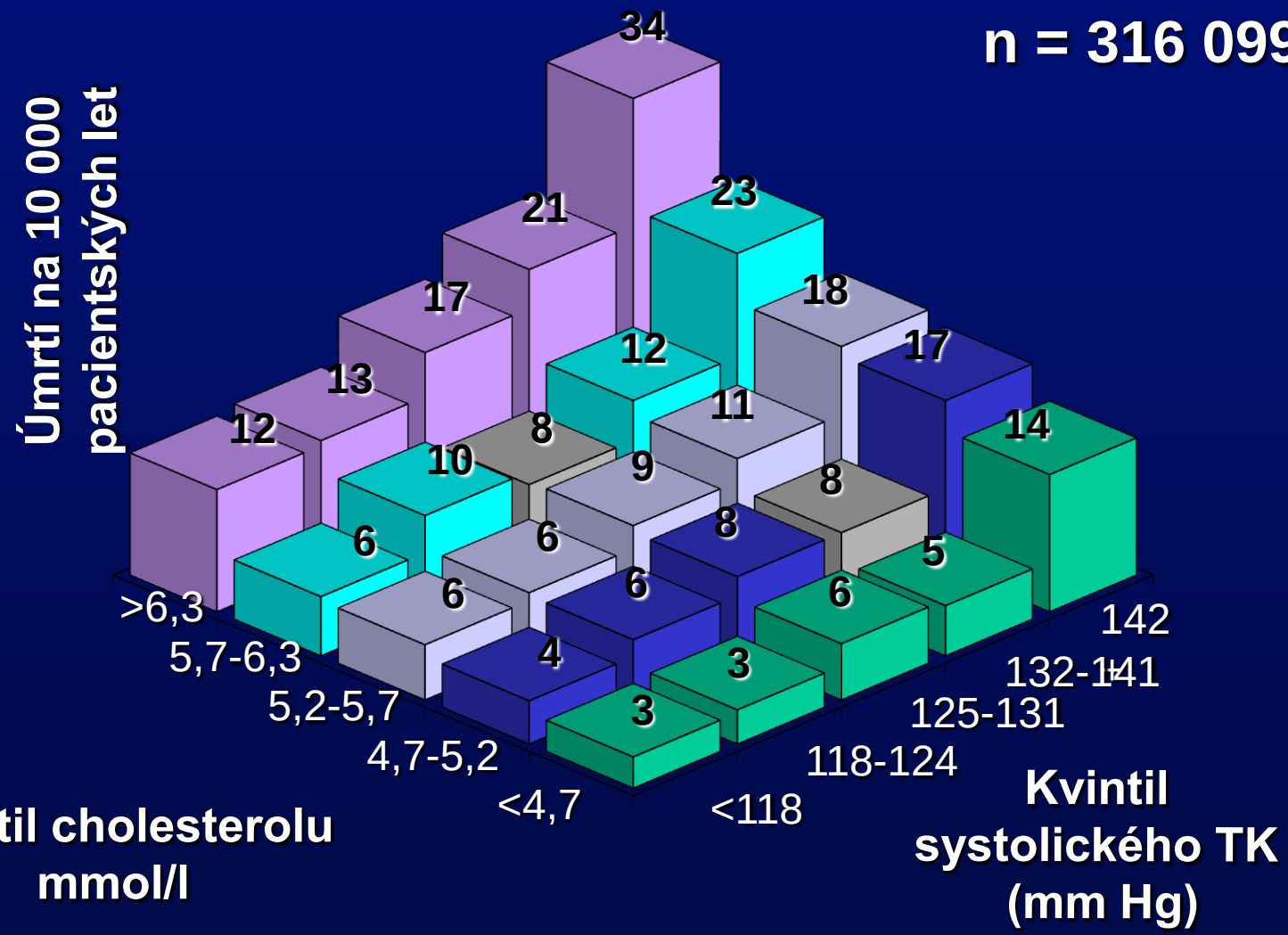


E. Braunwald, TIMI 2014

Víte ja snížit KV riziko ?

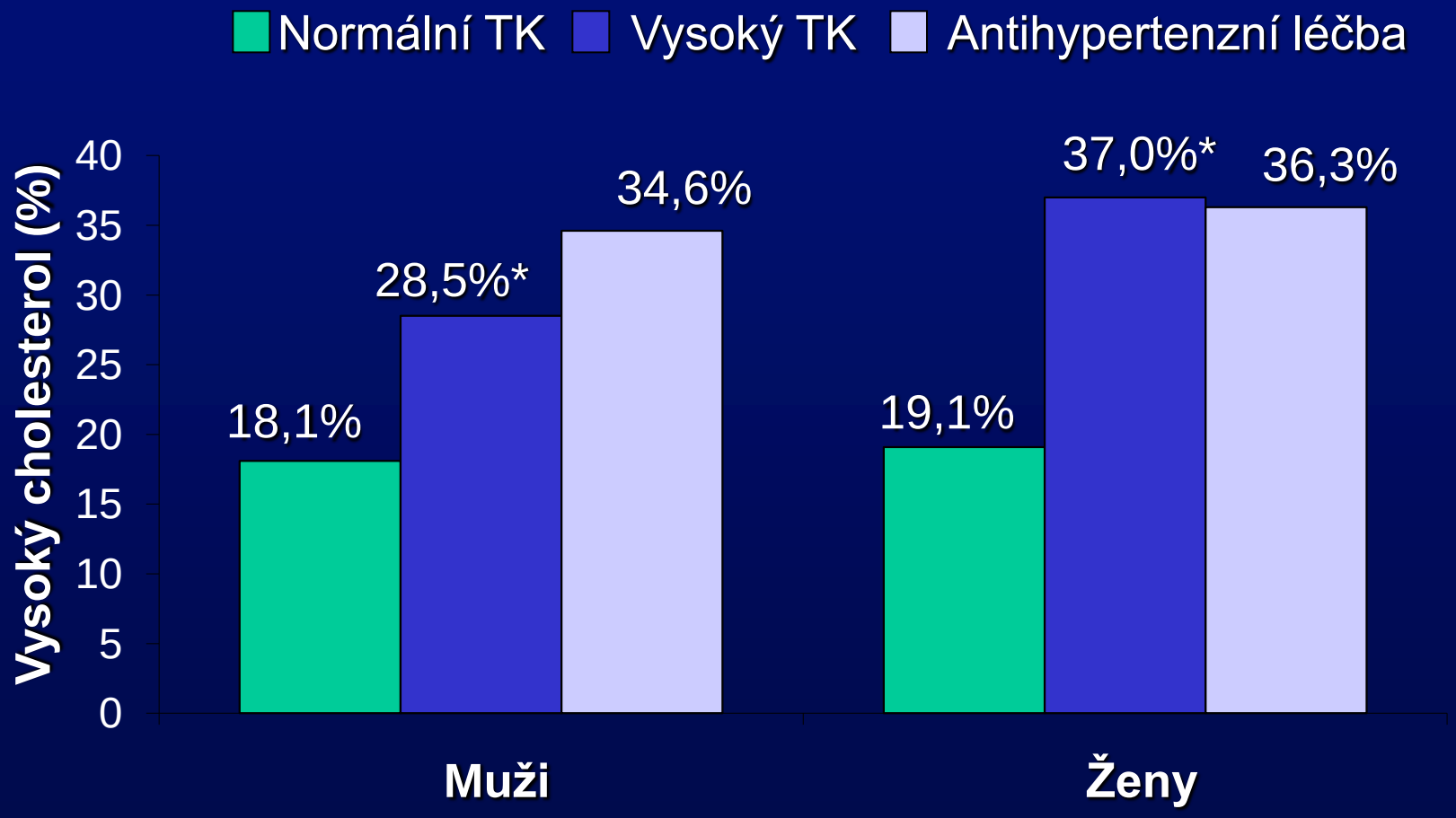
Víte jak snížit KV riziko ?

Aditivní efekt cholesterolu a systolického TK na riziko úmrtí na ICHS



Neaton et al. *Arch Intern Med*. 1992;152:56-64.

Hyperlipidemie je častější u pacientů s hypertenzí

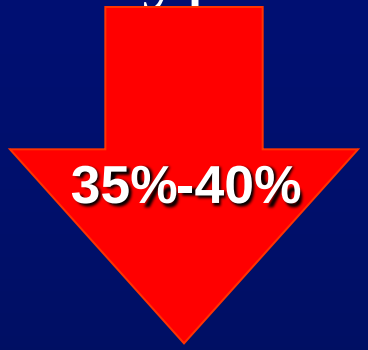


* $p<0,001$ vs skupina s normálním TK.

MacMahon et al. *Arteriosclerosis*. 1985;5:391-396.

Antihypertenzní léčba a léčba statiny snižuje KV riziko

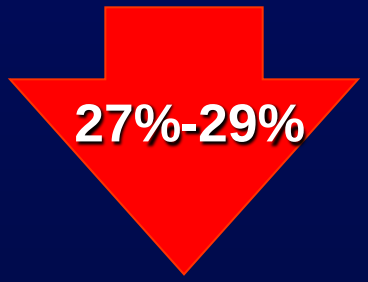
- Antihypertenzní léčba snižuje riziko:



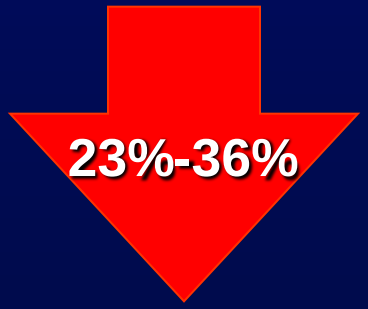
cévní mozková příhoda

infarkt myokardu[1]

- Léčba statiny snižuje riziko:



cévní mozková příhoda



ischemická choroba srdeční[2]

1. Chobanian AV et al. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
2. Jacobson TA et al. *Arch Intern Med*. 1998;158:1977-1989.

European Heart Journal Advance Access published May 23, 2016

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

JOINT ESC GUIDELINES

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

Authors/Task Force Members: Massimo F. Piepoli* (Chairperson) (Italy), Arno W. Hoes* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan Agewall (Norway)[1],

Rizikové kategorie

- **Velmi vysoké riziko**
  - Manifestní KVO
    - Revaskularizace, po IM, AP, po TIA, iCMP
    - Subklinická ateroskleróza (zobrazovací metoda)
  - DM 2. typu s dalšími RF a DM 1. typu s MAU
  - CKD 3 a více
  - SCORE > 10%
- **Vysoké riziko**
  - Významné zvýšení izolovaného RF (FH, těžká arteriální hypertenze)
  - DM 2. typu (bez dalších RF)
  - SCORE 5-10%
- **Středně zvýšené riziko**
  - SCORE 1-5%
    - Modifikace MetSy, RA, kombinovanou DLP, dalšími RF
- **Nízké riziko**
  - SCORE < 1%

Cílové hodnoty LDL-ch.

	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko *
LDL-Ch	**< 2,6** mmol/l	**< 1,8** mmol/l (nebo ↓ o 50 %)

* KVO; subklinická AS; DM s orgánovým postižením/dalšími RF; SCORE 5-10 %; CKD s GF < 30-59 mL/min/1,73m^2

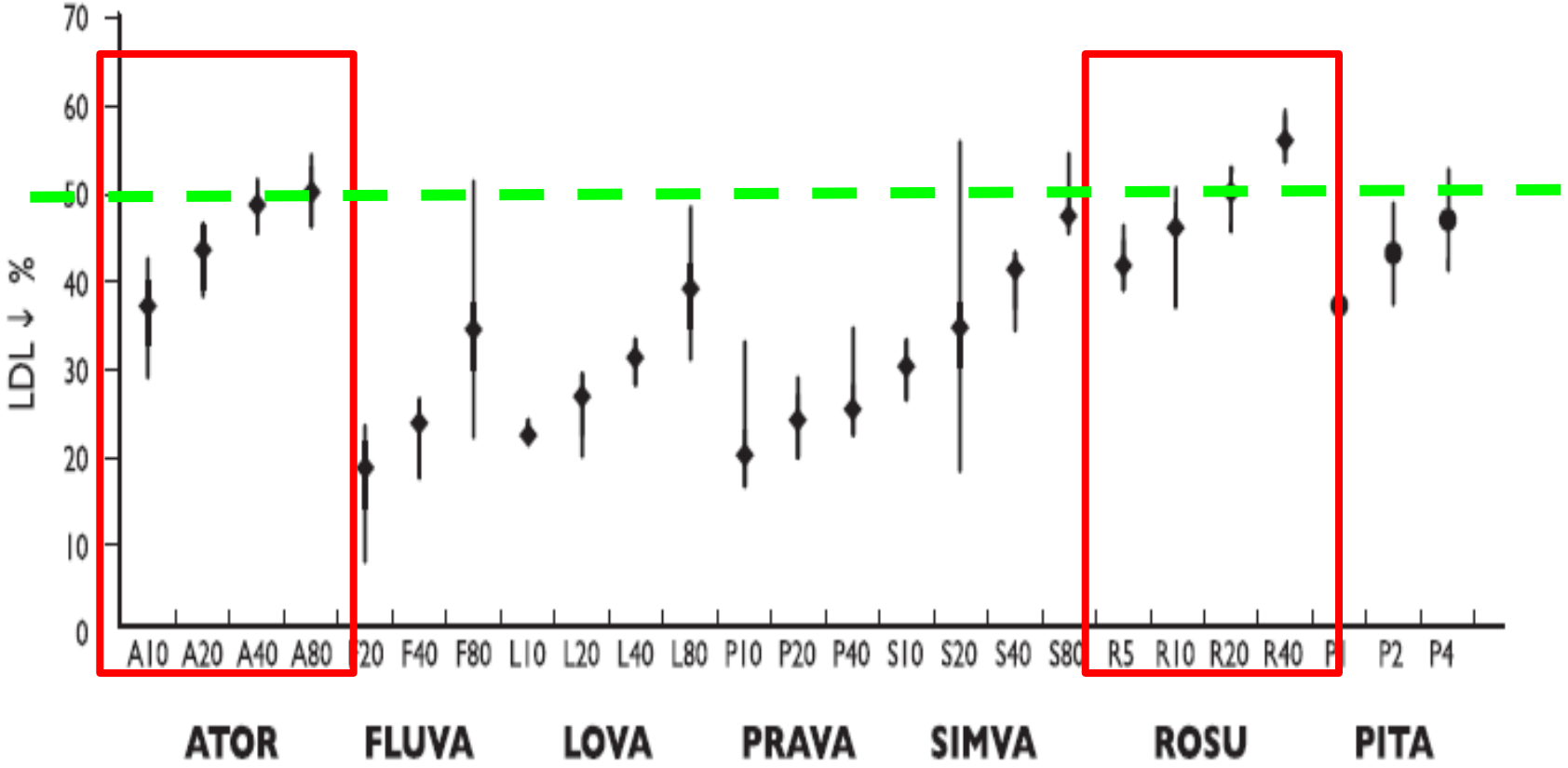
Nízké riziko – Score < 5% - LDL-Ch < 3,0 mmol/l

ESC guidelines 2016

Volba léčebného postupu podle rizika a LDL-c
…když režimová opatření nestačí…

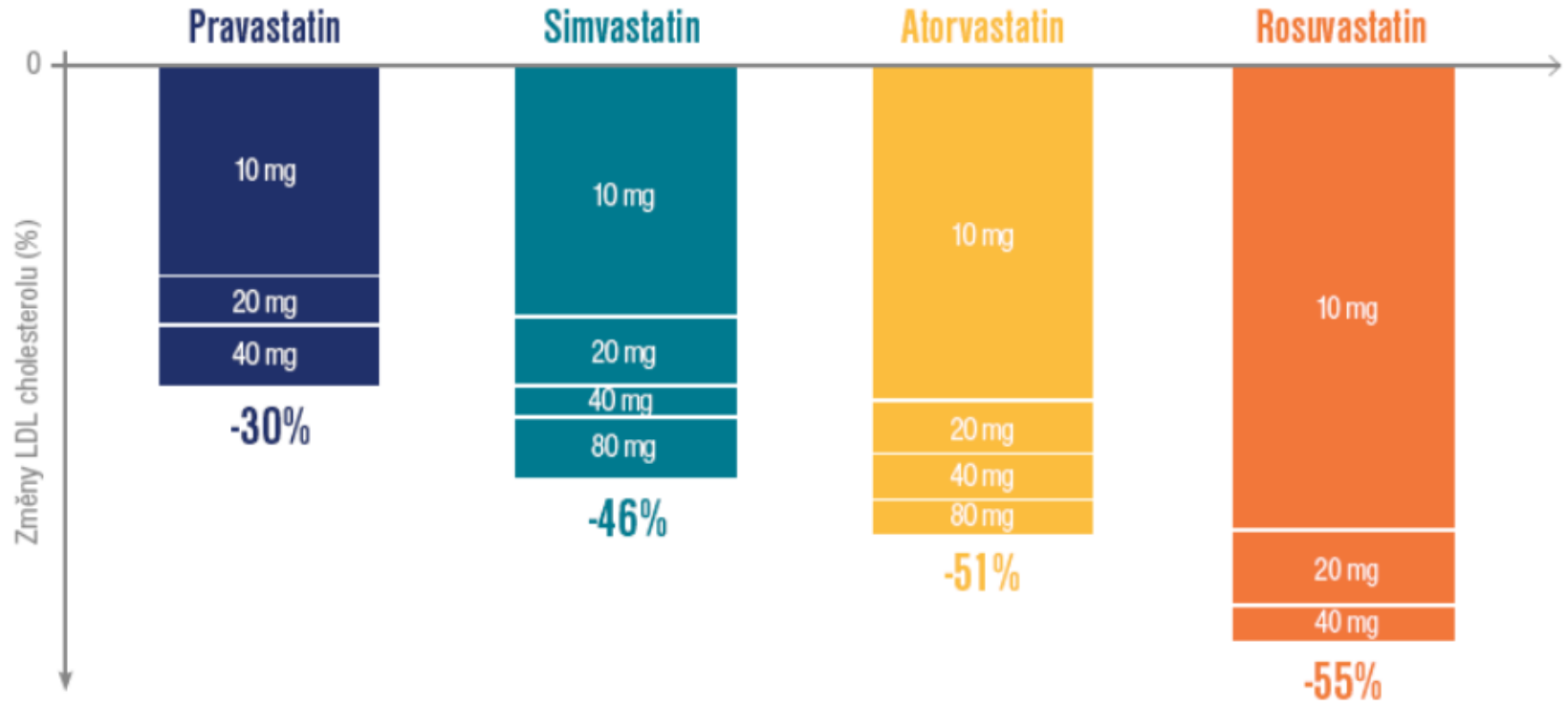
Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Statiny, statiny, statiny, statiny, statiny, statiny,
Class[a]/Level[b]	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Statiny, statiny,		
Class[a]/Level[b]	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Statiny, statiny,				
Class[a]/Level[b]	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Statiny, statiny,				
Class[a]/Level[b]	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Základní kritérium účinnosti statinů je vliv na LDL-cholesterol, proto preference atorva a rosuvastatinu



Základní kritérium účinnosti statinů je vliv na LDL-cholesterol, proto preference atorva a rosuvastatinu

Změny hladiny LDL cholesterolu (%) v 6 týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami.

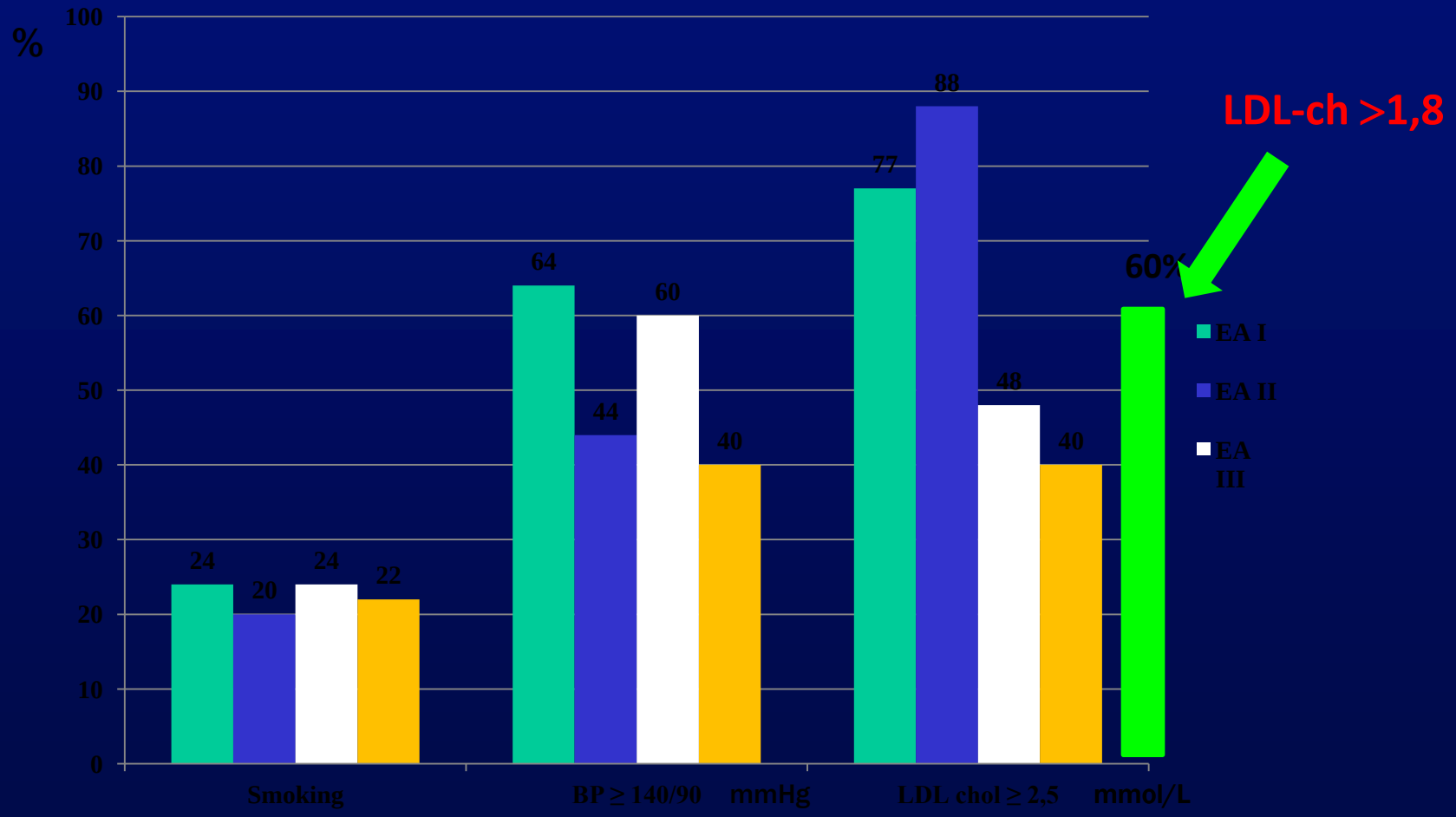


STUDIE: STELLAR

DESIGN STUDIE: Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie. **PACIENTI:** 2.431 pacientů s hypercholesterolémii. **DOBA SLEDOVÁNÍ:** 6 týdnů **PRIMÁRNÍ CÍL SLEDOVÁNÍ:** Procentuální změna v hladině LDL cholesterolu z výchozí hodnoty v 6 týdnu porovnávající léčbu rosuvastatinem (10,20,40 nebo 80mg), atorvastatinem (10,20,40 nebo 80mg), pravastatinem (10, 20, 40mg) a simvastatinem (10, 20, 40 nebo 80 mg). **BEZPEČNOST:** Snášenlivost léku byla podobná.

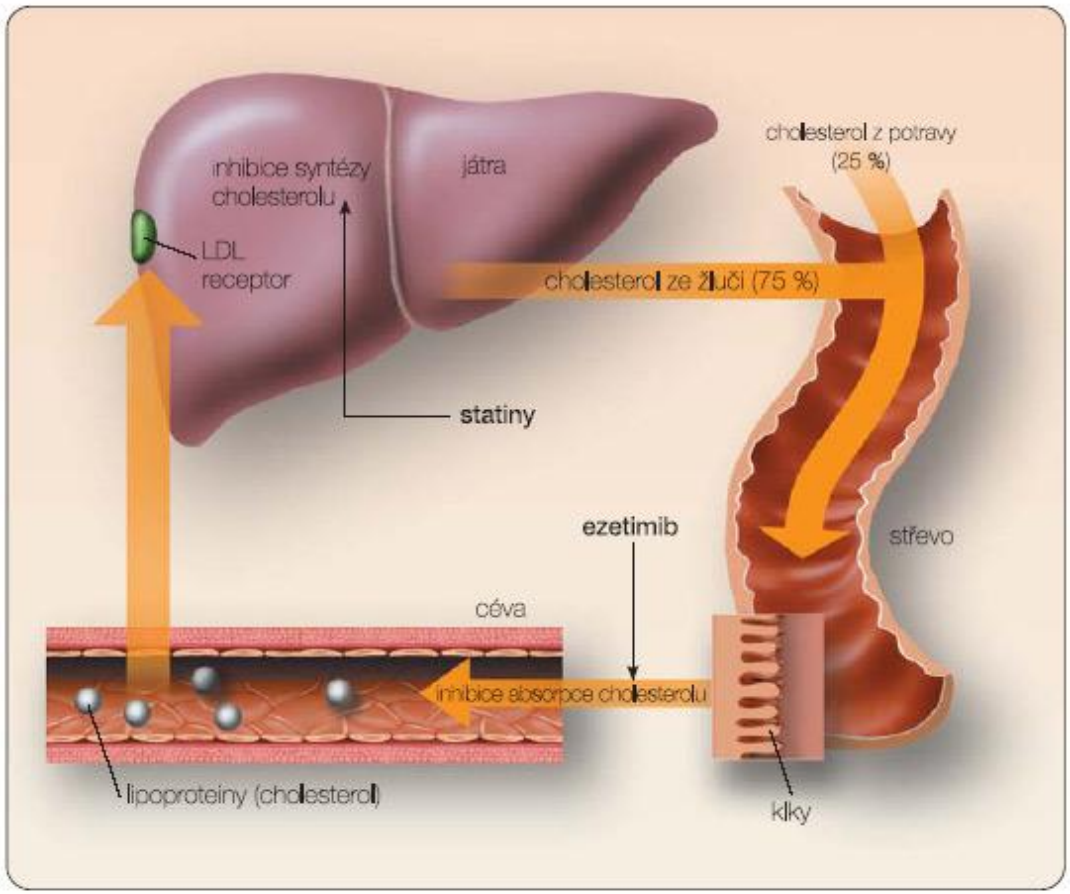
(2)

Kontrola standardních rizikových faktorů v posledních 16 letech u české části pacientů se stabilní ICHS v EUROASPIRE I-IV



Nussbaumerova B, Rosolova H, Mayer O jr et al: Cor et Vasa 56 (2014) e98-e104
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865014000198

EZETIMIB



Obr. 2 *Cholesterol pochází ze dvou zdrojů: ze syntézy v játrech a z absorpce ze střeva. Do střeva se cholesterol dostává jednak z potravy, jednak ze žluče v rámci enterohepatálního cyklu.*

Blokuje přenašeč sterolů, protein Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je nezbytný pro absorpci cholesterolu.

Improve IT změní guidelines

J. Špinar[1,2], L. Špinarová[3], J. Vítovec[3]

[1] *Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno*
[2] *Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno*
[3] *I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně*

Design studie

Pacienti stabilizovaní po akutním koronárním syndromu ACS ≤ 10 dní:

LDL-C 50–125*mg/dL **1,29 mmol/l-3,23 mmol/l**

(50–100 mg/dL 1,29 mmol/l-2,58 mmol/l pokud byl již pacient léčen Rx)

N=18,144

Standardní Medikace & Intervenční léčba

Simvastatin 40 mg

Možná titrace k Simva 80 mg pokud LDL-C > 79mg/dl /2,00mmol/l

Ezetimibe / Simvastatin 10 / 40 mg

Follow-up Visit 30 den každé 4 měsíce

90% síla k prokázání rozdílu~9%

Trvání: Minimum 2 ½-roky follow-up **(minimálně 5250 příhod)**

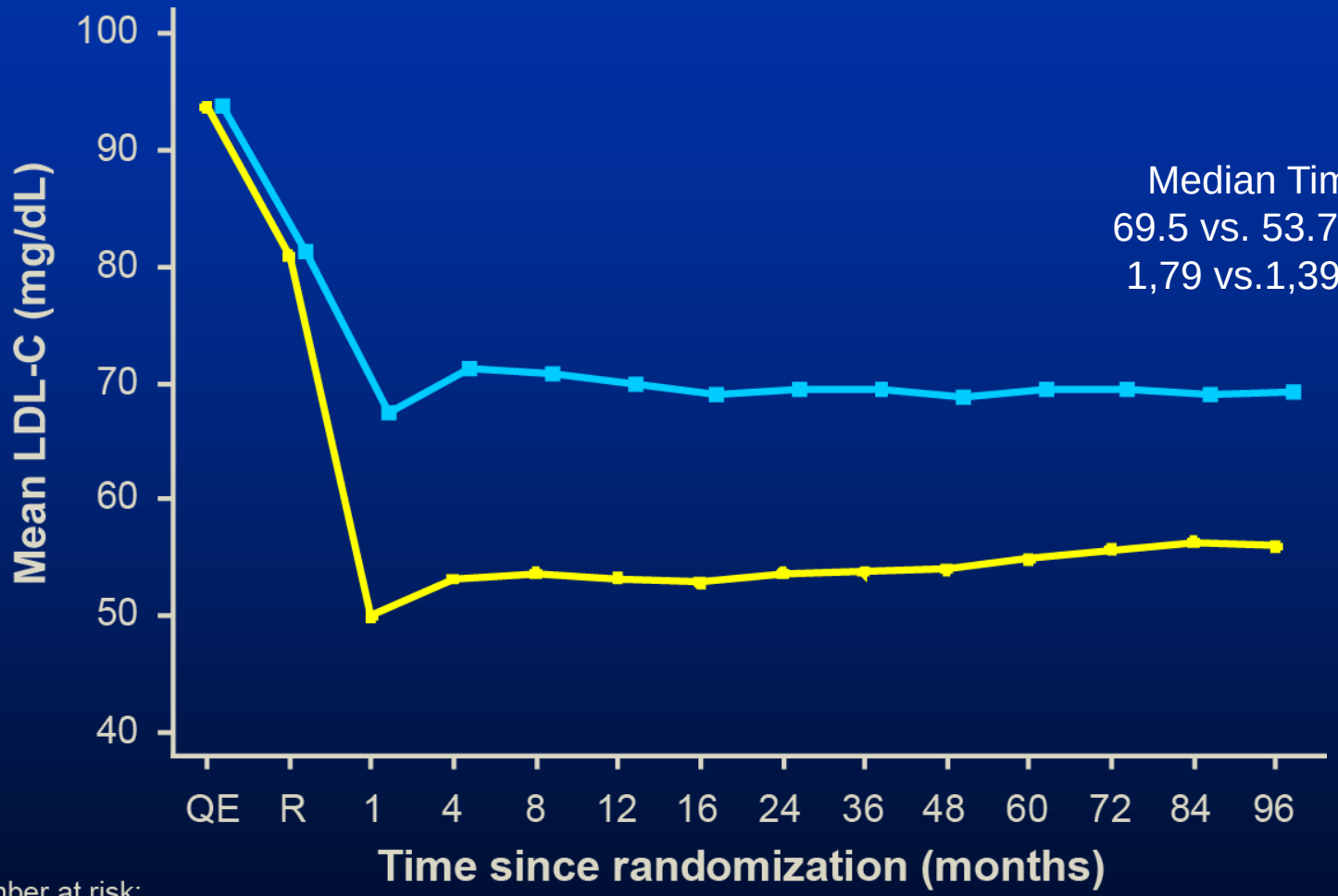
Primární Endpoint: úmrtí KV, IM, hospitalizace pro nestabilní AP, Coronární revaskularizaci (≥ 30 dní po randomizaci)nebo CMP

Cannon CP AHJ 2008;156:826-32; Califf RM NEJM 2009;361:712-7; Blazing MA AHJ 2014;168:205-12

Baseline údaje na počátku studie

	Simvastatin (N=9077) %	EZ/Simva (N=9067) %
stáří v letech	64	64
Ženy	24	25
Diabetes	27	27
IM před stanovením AKS	21	21
STEMI / NSTEMI / nestabilní AP	29 / 47 / 24	29 / 47 / 24
doba po AKS do randomizace (IQR)	5 (3, 8)	5 (3, 8)
záchyt / PCI pro AKC příhodu (IQR)	88 / 70	88 / 70
předchozí hypolipidemická léčba Rx	35	36
LDL-C a příhody AKS (mg/dL)	95 (79, 110)	95 (79,110)

Změna LDL-C



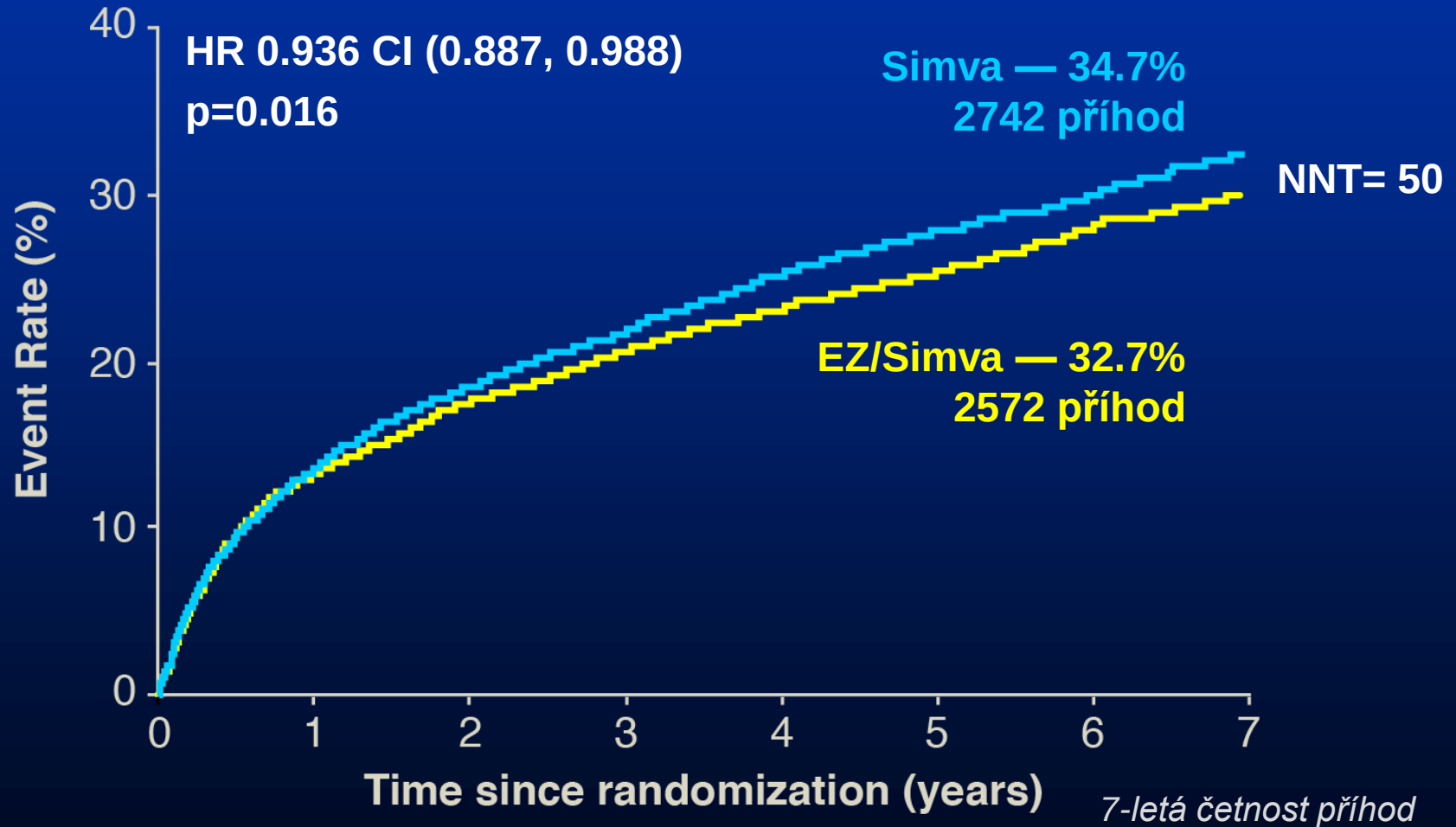
Median Time avg
69.5 vs. 53.7 mg/dL=
1,79 vs.1,39 mmol/l

Number at risk:

EZ/Simva	8990	8889	8230	7701	7264	6864	6583	6256	5734	5354	4508	3484	2608	1078
Simva	9009	8921	8306	7843	7289	6939	6607	6192	5684	5267	4395	3387	2569	1068

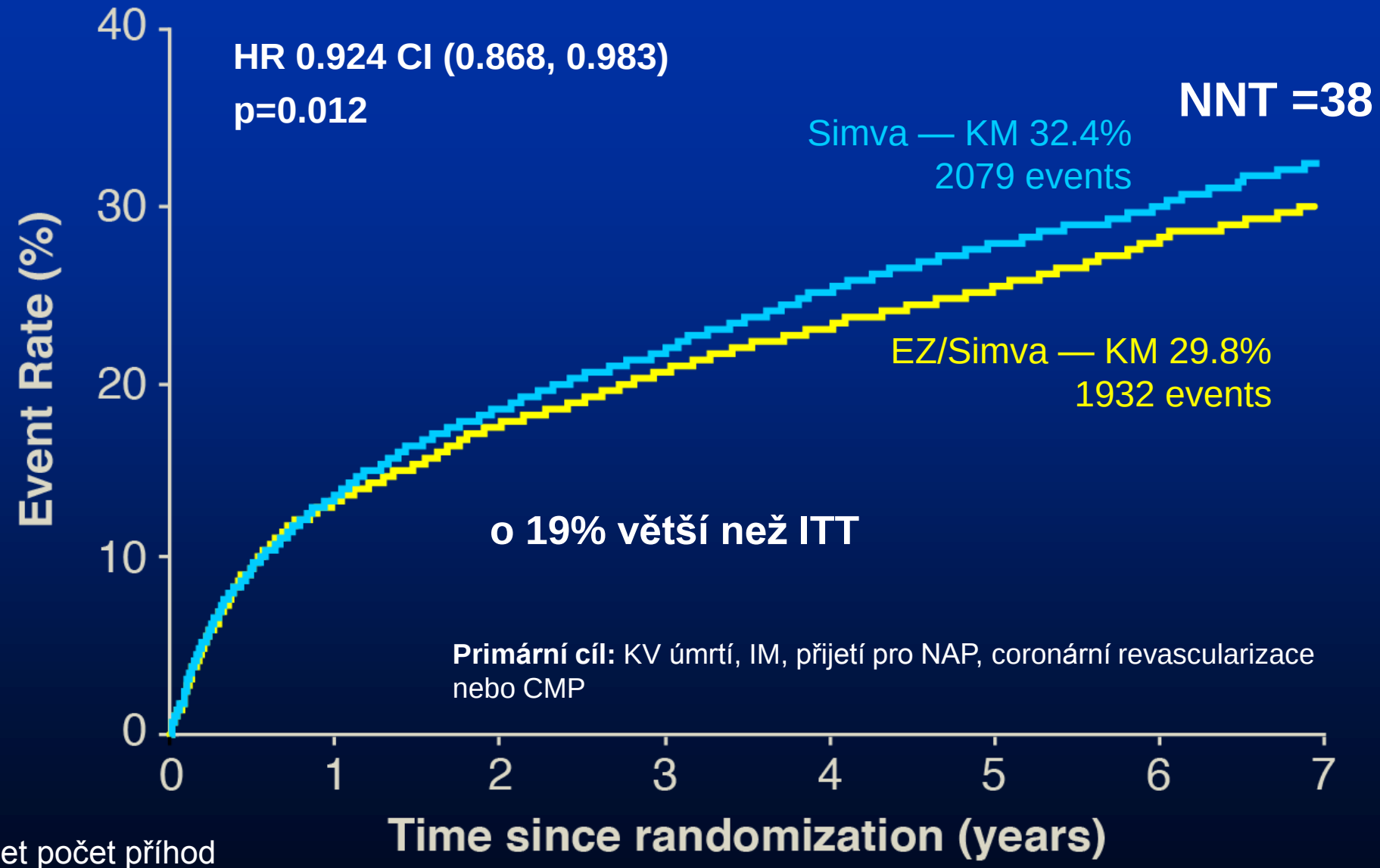
Primární endpoint — ITT intent to treat

Úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu,dokumentovaná nestabilní AP vyžadující hospitalizaci,koronární revaskularizace (≥30 d), CMP



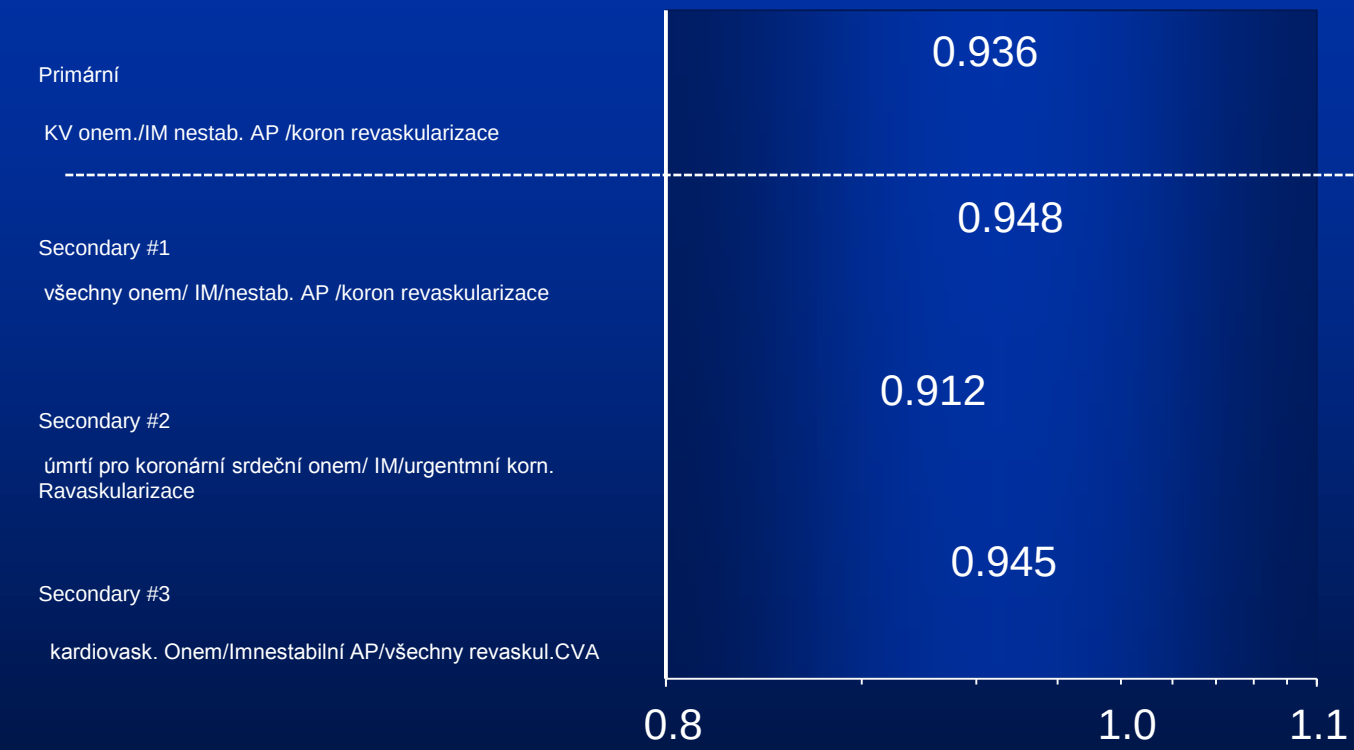
7-letá četnost příhod

Primární cíl
On Treatment



7 let počet příhod

Primární a 3 nejvýznamnější sek. cíle— ITT

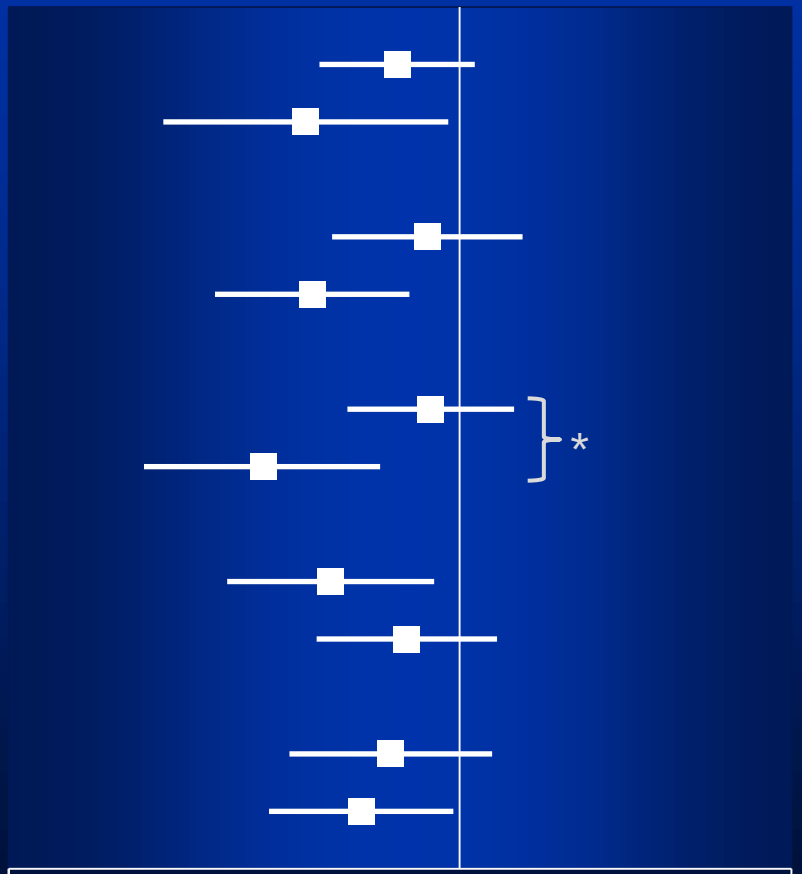


	Simva*	EZ/Simva*	p-value
Primární KV onem./IM nestab. AP /koron revaskularizace	34.7	32.7	0.016
Secondary #1 všechny onem/ IM/nestab. AP /koron revaskularizace	40.3	38.7	0.034
Secondary #2 úmrtí pro koronární srdeční onem/ IM/urgentmní korn. Ravaskularizace	18.9	17.5	0.016
Secondary #3 kardiovask. Onem/Imnestabilní AP/všechny revaskul.CVA	36.2	34.5	0.035

**7-let počet příhod (%)*

Nestab. AP vyžadující hospitalizaci; koronární revaskularizace (≥30 dní po randomizaci; všechny onem. A úmrtí ze všech příčin

Hlavní podskupiny - ITT



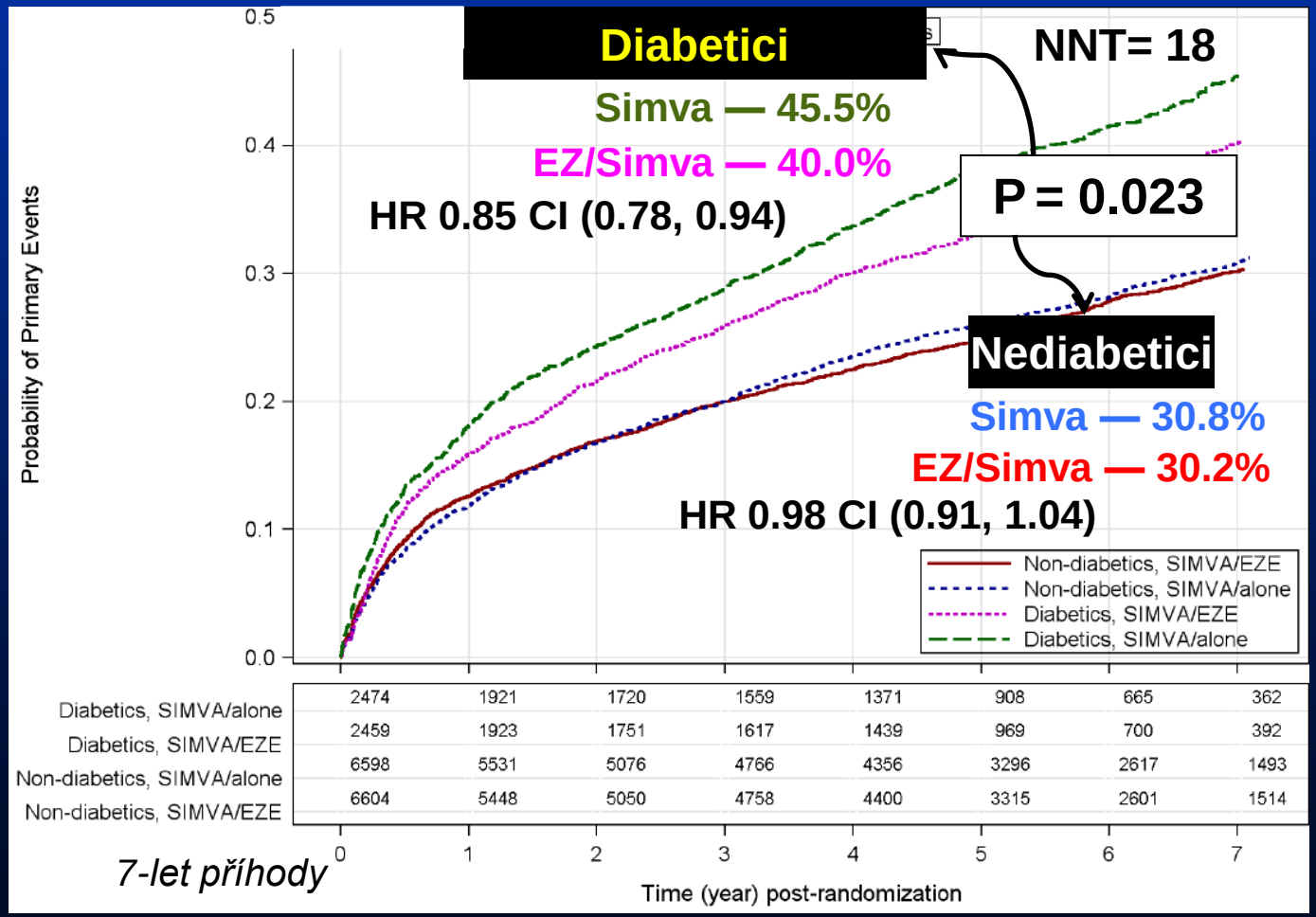
	Simva†	EZ/Simva†
muži	34.9	33.3
ženy	34.0	31.0
věk< 65 let	30.8	29.9
věk ≥ 65 let	39.9	36.4
Neměli diabetes	30.8	30.2
Měli diabetes	45.5	40.0
Prior LLT	43.4	40.7
No prior LLT	30.0	28.6
LDL-C > 95 mg/dl	31.2	29.6
LDL-C ≤ 95 mg/d =2,45mmol/l	38.4	36.0

†7-let počet příhod

**p-interaction = 0.023, otherwise > 0.05*

Primární cíl — ITT

Kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris vyžadující rehospitalizaci, koronární revascularizace (≥30 dní) nebo CMP



7-let příhody

Bezpečnost — ITT

Nebyl rozdíl v bezpečnostním profilu ezetimibu při stratifikaci podle přítomnosti diabetes mellitus

		Simva (N=9077)	EZ/Simva (N=9067)	P_{int}
ALT a/nebo AST > 3x ULN	No DM	2.3	2.3	0.36
	DM	2.3	2.9	
Cholecystectomie	No DM	1.4	1.3	0.94
	DM	1.8	1.8	
Žlučníkové obtíže	No DM	3.3	2.8	0.76
	DM	4.3	3.9	
Rhabdomyolýza	No DM	0.1	0.1	0.69
	DM	0.4	0.3	
Rhabdo, myopathie, myalgie s CK >5x ULN	No DM	0.6	0.6	0.64
	DM	0.8	0.7	
Hemorhagická CMP stroke	No DM	0.5	0.5	0.092
	DM	0.4	0.9	
Rakovina	No DM	8.2	8.3	0.96
	DM	7.6	8.0	

Závěrem

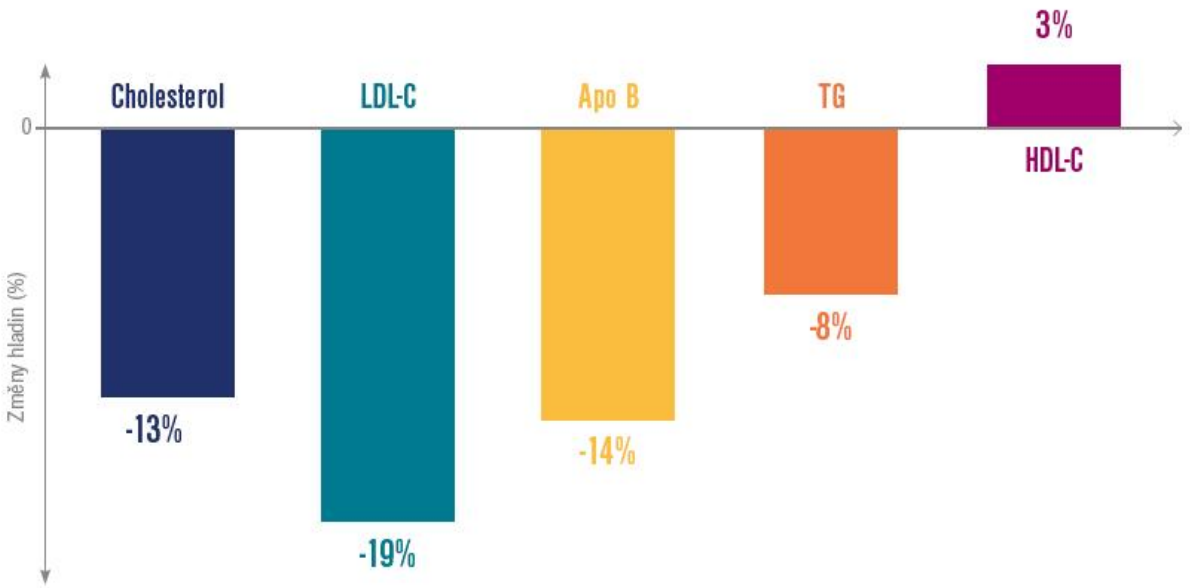
IMPROVE-IT: První velká klinická studie prokazující přínos pro pacienta léčeného jinak než statiny, pokud je tato léčba (ezetimib) přidána ke statinu :

- **ANO:** ezetimibe *non-statin snížil* LDL-C a tím snížil výskyt KV příhod
- **ANO:** čím nižší, tím lepší platí
  (LDL-C 53 vs. 70 mg/dL = 1,37 vs.1,80 mmol/l dosaženo v prvním roce léčby)
- **ANO:** potvrzen bezpečnostní profil ezetimibu
- **ANO:** Potvrzena LDL hypotéza-. Snížení LDL cholesterolu s sebou nese snížení vzniku KV příhod Výsledky ovlivní zřejmě změnu guidelines

ZENON
Rosuvastatin + Ezetimibe

EZETIMIBE

EZETIMIBE SNIŽUJE V DÁVCE 10MG O 19% HLADINU LDL CHOLESTEROLU.



STUDIE:

DESIGN STUDIE: Dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie. **PACIENTI:** 1719 s primární hypercholesterolemií. **DOBA SLEDOVÁNÍ:** 12 týdnů. **PRIMÁRNÍ CÍL SLEDOVÁNÍ:** Procentuální změna hladiny LDL cholesterolu vs placebo po podání ezetimibu v dávce 10mg a nebo placeba. **BEZPEČNOST:** Ezetimib, byl dobře tolerovaný, bezpečnostní profil byl podobný placebu.

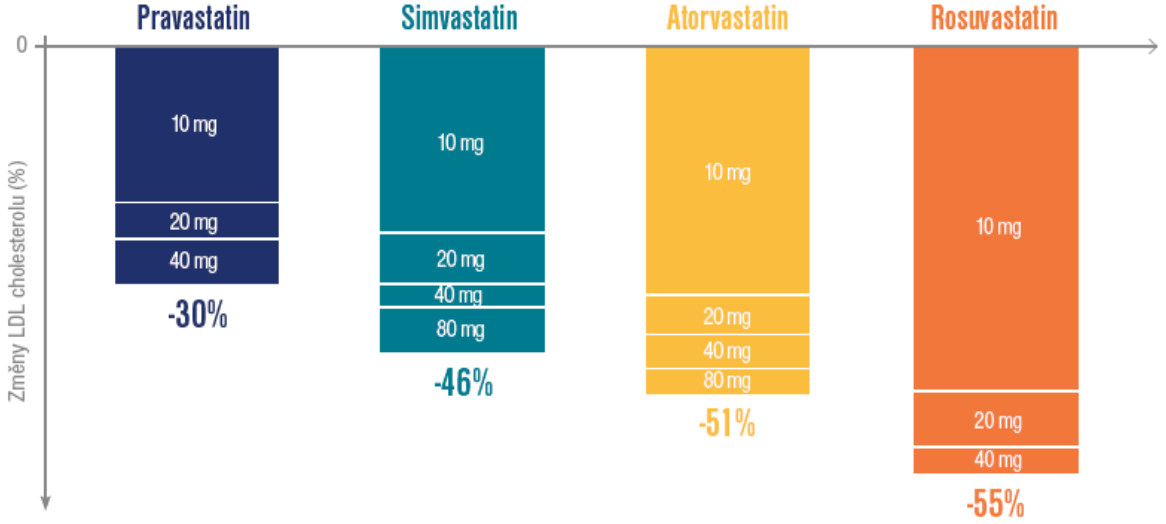
(Upraveno dle citace 3,4)

ZENON
Rosuvastatin + Ezetimibe

ROSUVASTATIN

ROSUVASTATIN SNIŽUJE V DÁVCE 40MG O 55% HLADINU LDL CHOLESTEROLU.

Změny hladiny LDL cholesterolu (%) v 6 týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami.



STUDIE: STELLAR

DESIGN STUDIE: Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie. **PACIENTI:** 2.431 pacientů s hypercholesterolémii. **DOBA SLEDOVÁNÍ:** 6 týdnů **PRIMÁRNÍ CÍL SLEDOVÁNÍ:** Procentuální změna v hladině LDL cholesterolu z výchozí hodnoty v 6 týdnu porovnávající léčbu rosuvastatinem (10,20,40 nebo 80mg), atorvastatinem (10,20,40 nebo 80mg), pravastatinem (10, 20, 40mg) a simvastatinem (10, 20, 40 nebo 80 mg). **BEZPEČNOST:** Snášenlivost léku byla podobná.

(2)

ZENON
Rosuvastatin + Ezetimibe

ZENON
Rosuvastatin + Ezetimibe

INDIKACE ZENONU DLE SPC:

Přípravek Zenon je indikován jako substituční léčba u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) nebo homozygotní familiární hypercholesterolemií jako doplněk k dietním opatřením a nefarmakologické léčbě (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti). Přípravek je určen pro pacienty, kteří jsou již dostatečně léčeni kombinací ezetimibu a rosuvastatinu.

(1)

INDIKAČNÍ OMEZENÍ ÚHRADY Z PROSTŘEDKŮ VZP.

Fixní kombinace ezetimib a rosuvastatin je hrazena u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu atorvastatinem 20,00 mg/den, simvastatinem 40,00 mg/den, fluvastatinem 80,00 mg/den, lovastatinem 80,00 mg/den a pravastatinem 40,00 mg/den nebo rosuvastatinem 20,00 mg/den. Cílová hodnota je stanovena u osob bez manifestace aterosklerózy či diabetu na 3,00 mmol/l a u osob s manifestací aterosklerózy či diabetem na 2,50 mmol/l. Fixní kombinace ezetimib a rosuvastatin je hrazena u pacientů, kteří jsou již dostatečně léčeni ezetimibem a rosuvastatinem podávanými samostatně.

(1)

TABLETY

10 mg/10 mg x 30 tbl

10 mg/10 mg x 90 tbl

Zenon 10 mg/10 mg: bílé až téměř bílé podlouhlé potahované tablety.

10 mg/20 mg x 30 tbl

10 mg/20 mg x 90 tbl

Zenon 10 mg/20 mg: žluté až světle žluté podlouhlé potahované tablety.

10 mg/40 mg x 30 tbl

Zenon 10 mg/40 mg: růžové podlouhlé potahované tablety.

(1)

ZENON

Rosuvastatin + Ezetimibe

Zenon obsahuje inovativní fixní kombinaci dvou látek, které společně účinněji pomáhají k dosahování cílových hodnot LDL cholesterolu.[1]

Děkuji za pozornost

TIMI

VE RI TAS

HARVARD

Zkrácená informace o léčivém přípravku Zenon 10 mg/10 mg potahované tablety, Zenon 10 mg/20 mg potahované tablety, Zenon 10 mg/40 mg potahované tablety

LÉČIVÁ LÁTKA: Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg a rosuvastatinum 10 mg (jako rosuvastatinum calcicum), ezetimibum 10 mg a rosuvastatinum 20 mg (jako rosuvastatinum calcicum), ezetimibum 10 mg a rosuvastatinum 40 mg (jako rosuvastatinum calcicum). **INDIKACE:** Přípravek Zenon je indikován jako substituční léčba u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) nebo homozygotní familiární hypercholesterolemií jako doplněk k dietním opatřením a nefarmakologické léčbě (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti). Přípravek je určen pro pacienty, kteří jsou již dostatečně léčeni kombinací ezetimibu a rosuvastatinu. **DÁVKOVÁNÍ:** Přípravek Zenon není vhodný pro počáteční léčbu. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, pokud je třeba, by měla být prováděna s jednosložkovými přípravky a teprve po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci odpovídajících sil. Pacient by měl být na odpovídající hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Zenon musí v dietě pokračovat. Doporučená denní dávka je jedna tableta přípravku Zenon denně. Tablety se užívají perorálně. Přípravek Zenon se může užívat kdykoliv během dne s jídlem i bez něj. Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny. V případech, kdy je současná léčba těmito přípravky s rosuvastatinem nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika současné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu. Přípravek Rosucard lze podávat kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo bez jídla. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku přípravku, aktivní onemocnění jater včetně nevysvětleného přetrvávajícího zvýšení jaterních transamináz, zvýšení transamináz nad trojnásobek hranice normálních hodnot, těžká porucha funkce ledvin, myopatie, souběžná léčba cyklosporinem, těhotenství, kojení, podávání ženám ve fertilním věku bez účinné kontracepce. Dávka 10 mg/40 mg je kontraindikována u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze (např. při středně těžké poruše funkce ledvin, hypothyreóze, osobní či rodinné anamnéze dědičných muskulárních poruch, anamnéze muskulární toxicity po inhibitorech HMG-CoA reduktázy nebo fibrátech, abúzu alkoholu, asijském původu, souběžné léčbě s fibráty). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** U pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg, byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Velmi vzácně byl hlášen výskyt rhabdomyolýzy při užívání ezetimibu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy.Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) > 10násobek horní hranice normálu (ULN), je nutno přípravek Zenon, všechny statiny a veškeré ostatní léky, které pacient současně užívá, okamžitě vysadit. Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. U těchto pacientů pokud jsou hladiny kreatinkinázy výrazně zvýšeny (> 5 ULN) léčba by se neměla zahajovat. V průběhu léčby je třeba pacienty požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou. Před začátkem a tři měsíce po nasazení léčby se doporučuje provést jaterní testy. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní nedostatečností se nedoporučuje těmto jedincům přípravek Zenon podávat. U pacientů léčených dávkou 40 mg je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m2, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními. Pokud je u pacienta podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, terapie statiny má být ukončena. Současné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatínu

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena. Pokud se přípravek Zenon přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr. Přípravek Zenon se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. Výsledky farmakokinetických studií ukazují zvýšenou expozici u asijské populace ve srovnání s příslušníky bělošské populace. Přípravek Zenon se nedoporučuje užívat dětem a dospívajícím do 18 let věku. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nesmí tento lék užívat. INTERAKCE: Kontraindikováno je současné podávání s cyklosporinem, které vede ke zvýšení plazmatické koncentrace rosuvastatinu. U pacientů užívajících fenofibrát a ezetimib je možné riziko cholelitiázy a onemocnění žlučníku. Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zdvojnásobení hodnot Cmax a AUC rosuvastatinu. Současné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteázy může značně zvýšit expozici rosuvastatinu. Současné podávání rosuvastatinu s léčivými přípravky, které inhibují transportní proteiny (OATP1B1 a BCRP), může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím rosuvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. Rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450, kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Lékové interakce v souvislosti s metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 se proto neočekávají. Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv, Současné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento vliv byl menší, pokud se antacidum podalo 2 hodiny po podání rosuvastatínu. Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) přibližně o 55 %. Pokud je ezetimib přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, musí být INR patřičně sledován. Zahájení léčby přípravkem či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitaminu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulancia) může vést ke zvýšení protrombinového času. Souběžné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20 % zmenšení AUC (0-t) a 30% snížení hodnoty Cmax rosuvastatinu. Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Neočekává se žádná klinicky významná interakce s digoxinem, dapsonem, dextromethorfanem, perorálními kontraceptivy (ethinylestradiol a levonorgestrel), glipizidem, tolbutamidem nebo midazolamem. Cimetidin neměl na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv. Pokud je nutné současně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky známými, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ: Přípravek Zenon je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení. Ženy ve fertilním věku by měly během léčby používat vhodné antikoncepční metody. O vlivu ezetimibu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií. ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE: Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se během léčby může objevit závrať. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: časté: bolesti hlavy, závratě, zácpa, nauzea, bolesti břicha, průjem, flatulence, myalgie, astenie, únava, zvýšení ALT a/nebo AST, diabetes mellitus. PŘEDÁVKOVÁNÍ: Symptomatická a podpůrná léčba s kontrolou jaterních funkcí a hladiny kreatinkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ: Uchovávejte při teplotě do 30 ˚ C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. DRUH OBALU A VELIKOST BALENÍ: OPA/Al/PVC/Al blistr, papírová krabička. Velikost balení: 30, 90 potahovaných tablet. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika REGISTRAČNÍ ČÍSLA: Zenon 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/321/14-C, Zenon 10 mg/20 mg potahované tablety: 31/322/14-C, Zenon 10 mg/40 mg potahované tablety: 31/323/14-C. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU: 20. 12. 2017 VÝDEJ: Léčivé přípravky jsou vázány na lékařský předpis. Léčivé přípravky Zenon 10 mg/10 mg potahované tablety, Zenon 10 mg/20 mg potahované tablety, Zenon 10 mg/40 mg potahované tablety jsou plně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravků se seznamte s úplnou informací o přípravcích.

sanofi aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, Praha 6, 160 00, Česká republika. Tel.: 233 086 111, fax:233 086 222, www.sanofi.cz