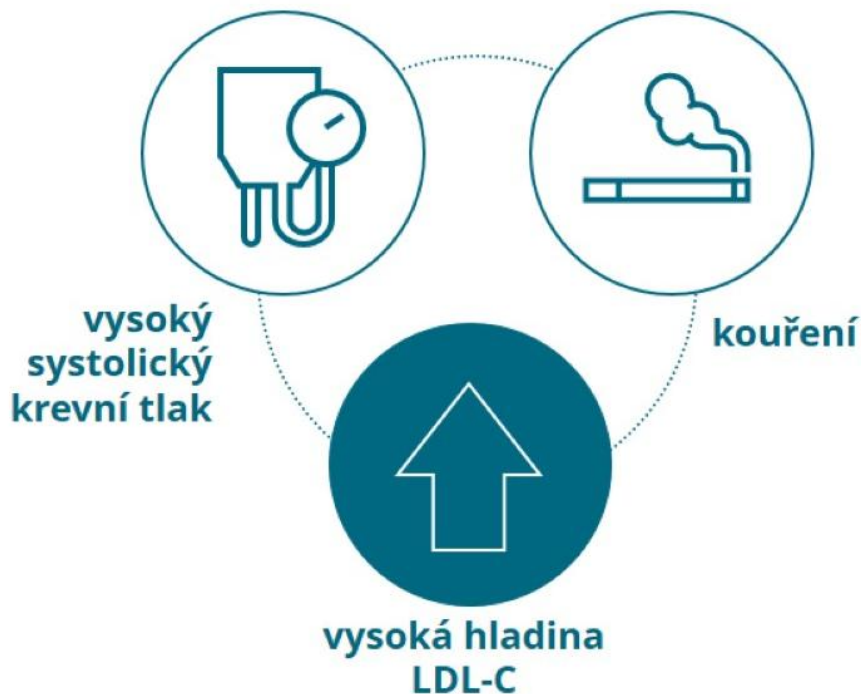


Kyselina bempedová

Jan Václavík

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a
Lékařská fakulta Ostravské univerzity

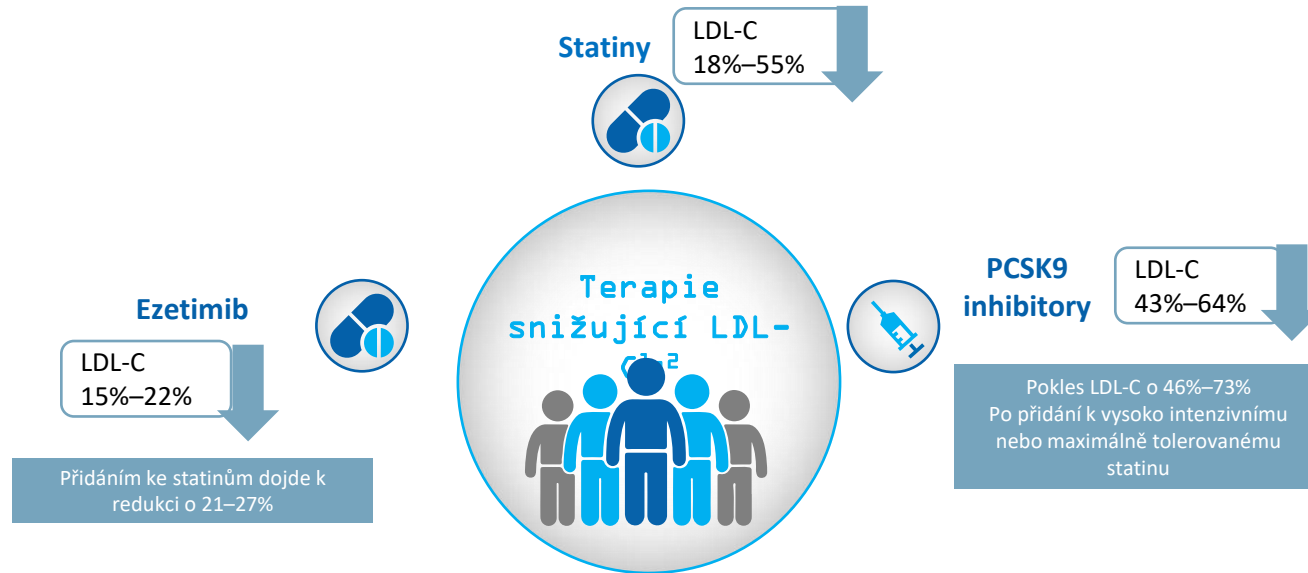
LDL – jeden z nejdůležitějších modifikovatelných rizikových faktorů KV onemocnění



Další rizikové faktory:

- strava
- znečištění ovzduší
- vysoký index tělesné hmotnosti

Současná hypolipidemika a redukce LDL-C



Statiny jsou na podkladě guidelines považovány za základ léčby

1. Mach F et al. Eur Heart J. 2020; 41:111-88; 2. Grundy SM et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73:3168–209 (and supplementary); 3. Li N et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2014; 14:367–76

Dosažení cílového LDL v praxi

Studie DA VINCI ve střední a východní Evropě¹



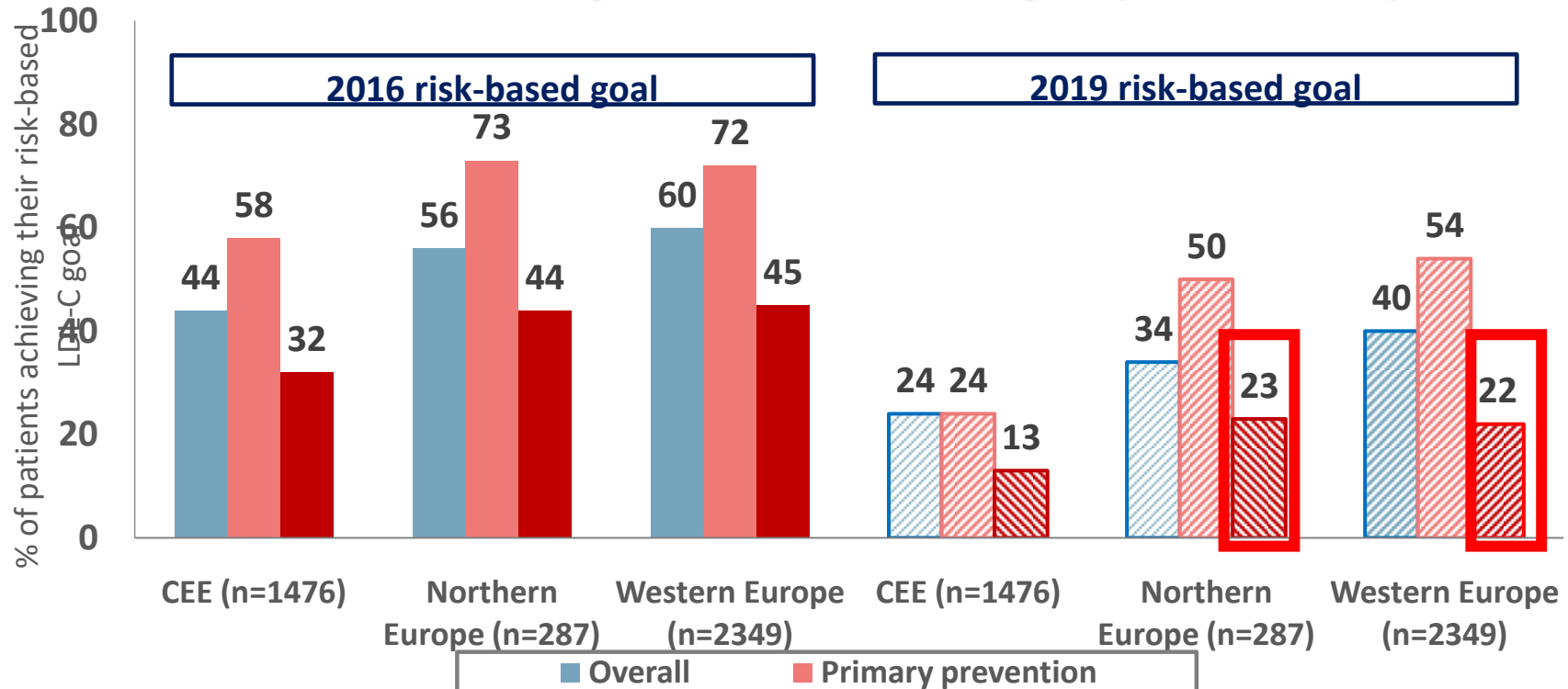
Statiny v monoterapii byly použity u **84 % pacientů s prokázaným ASKVO¹**

Nejčastější léčebný režim u všech kategorií rizika představovaly **statiny střední intenzity podávané v monoterapii¹**



Celkového cíle léčby, kterým bylo snížení hladiny **LDL-C dle doporučení ESC/EAS 2019**, dosáhlo pouze **24 %** všech pacientů a **13 %** pacientů s velmi vysokým rizikem¹

Dosažení cílového LDL cholesterolu v primární a sekundární prevenci v Evropě (DA VINCI)



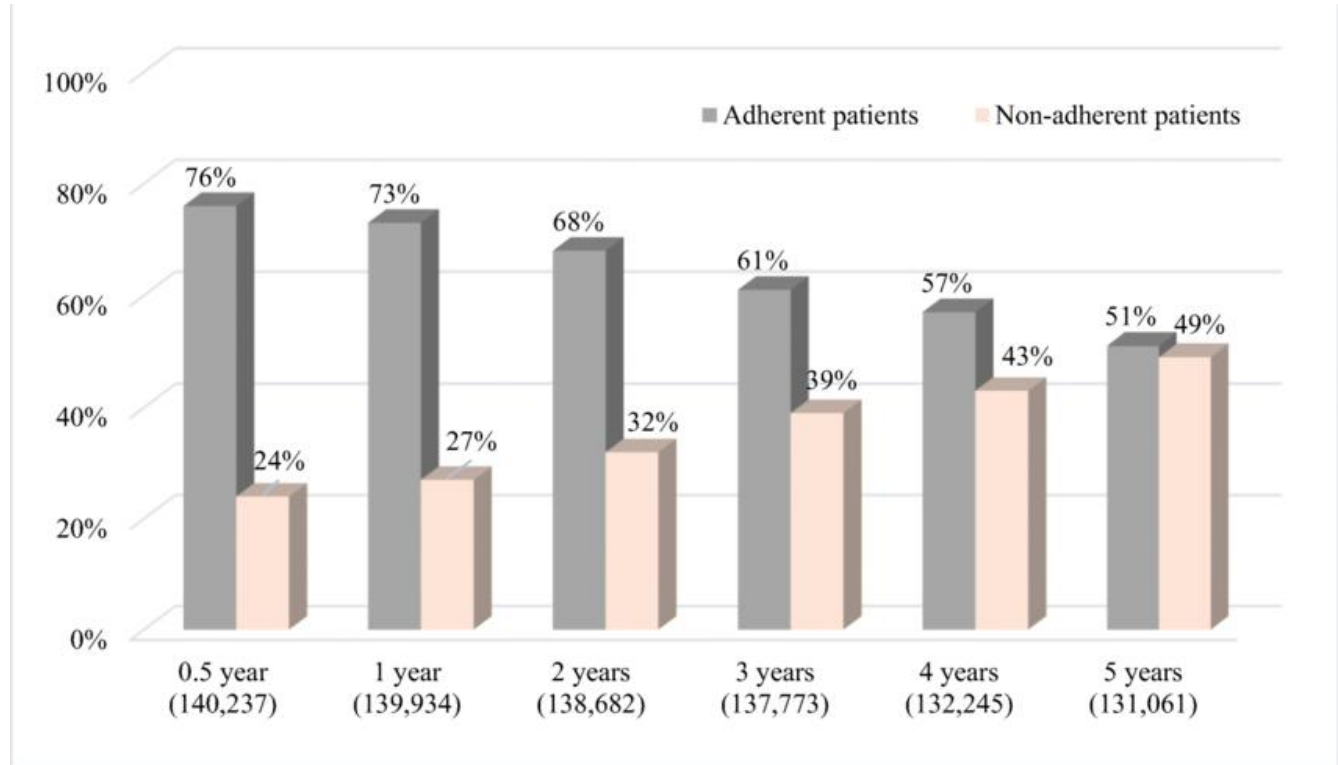
CEE, Central and Eastern Europe; n, number of patients receiving stabilised LLT at LDL-C measurement. Northern

(Non)Adherence k léčbě statinem

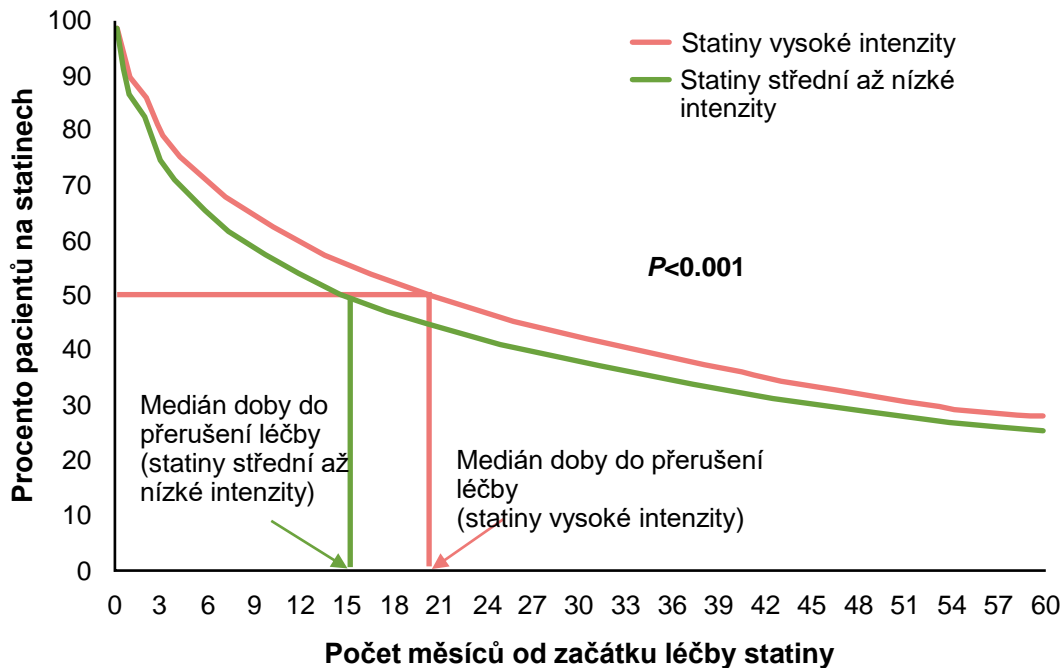
Data 141 tis. osob z
Austrálie
Sledováno vyzvedávání
receptů v lékárnách

PDC <80% hodnoceno
jako non-adherence

Fig. 1 Adherence and non-adherence rates for patients on statin therapy over a 5-year study period



(Non)Adherence k léčbě statinem



53% pacientů přerušilo léčbu statiny během sledování v retrospektivní studii z reálné klinické praxe^{2*}

Ze začátku užívalo 15% pacientů léčbu vysoké intenzity a 85% pacientů užívalo léčbu střední až nízké intenzity[†]

Medián doby do přerušení léčby bylo ~15 měsíců

Původní léčba vysoké intenzity byla spojena s delším mediánem doby do přerušení léčby a nižší mírou přerušení léčby, 47.9% vs 53.9% v porovnání s léčbou střední až mírné intenzity ($P < 0.001$)

Used with permission. Lin I, et al. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(6):685-98.

*463,707 statin-naivních pacientů bylo identifikováno z analýzy téměř 120 milionů pacientů v databázi Truven

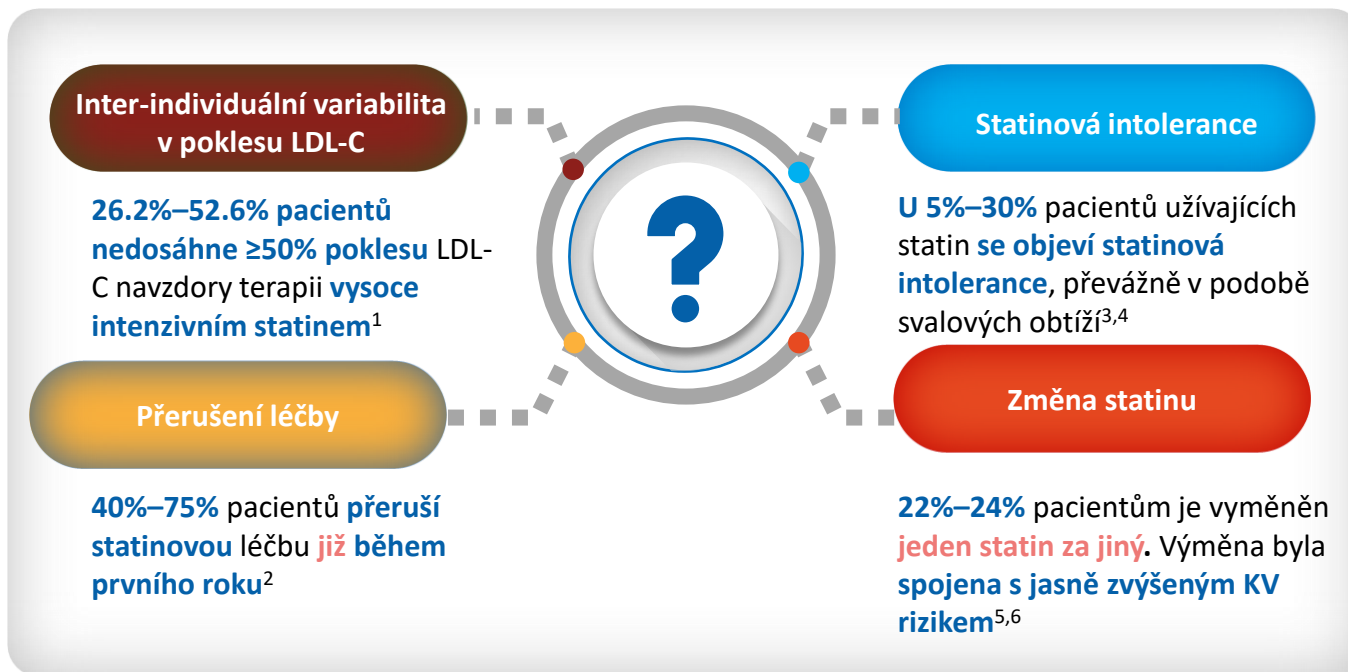
MarketScan a Medicare (leden 2007 až červen 2013). [†]Více než 20% pacientů původně začalo s léčbou vysoké intenzity a následně přešli na léčbu střední až mírné intenzity; 6.7% až

14.2% pacientů zahájilo léčbu nízké intenzity a zvýšilo terapii statiny v průběhu sledování.

1. De Vera MA, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):684-698.

2. Lin I, et al. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(6):685-98.

Faktory přispívající k nedostatečnému snížení LDL-C u pacientů léčených statiny



1. Karlson BW et al Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2016;2:212-7; 2. Banach M et al., Int J Cardiol. 2016;225:184-96; 3. Toth PP et al., Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18:157–73; 4. Stroes ES et al., Eur Heart J. 2015;36:1012-22; 5. Colivicchi F et al. Adv Ther. 2016; 33:2049–58; 6. Phillips B et al. Br J Cardiol 2007;14:280-5.

Statinová intolerance

EAS: Neschopnost tolerovat dva a více statinů v minimálních dávkách

Kompletní – netoleruje žádný statin ani v nejnižší obvyklé počáteční dávce (rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg)

Parciální – intolerance dávek nezbytných pro dosažení cílových hodnot

Myopatie asociovaná se statiny (SAM, statin associated myopathy)

Je nejčastější nežádoucí účinek statinové léčby

Nejčastější příčina nonadherence k léčbě a přerušení či ukončení terapie statiny

Rizikové faktory statinové myopatie

Tab. 1. Rizikové faktory myopatie asociované se statiny [7].

antropometrické	věk > 75 let
	ženské pohlaví
	nízký body mass index (BMI < 18 kg/m ²)
přidružená onemocnění	akutní infekce
	závažné trauma
	chirurgický zákrok s velkými metabolickými nároky
• endokrinní	hypothyreóza, hyperkortizolizmus, diabetes mellitus, deficiencie vitamínu D
• neurologická	myastenia gravis, primární myopatie
• renální	zvýšené riziko s klesající glomerulární filtrací
• revmatologická	systémový lupus erythematodes, polymalgia reumatica, revmatoidní artritida

Rizikové faktory statinové myopatie

symptomy v anamnéze	zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi (> 10× nad horní hranici normy) nejasné svalové nebo kloubní obtíže myopatie asociované se statiny
genetické faktory	některé polymorfizmy genů kódujících transportní systémy, receptory, enzymy účastnící se metabolismu statinů
další faktory	vysoká fyzická aktivita/zátěž dietní faktory (vysoká konzumace grapefruitového či brusinkového džusu) nadměrný přísun alkoholu drogová závislost
faktory ovlivňující farmakokinetiku statinů	vysoké dávky statinů polypragmazie lékové interakce

Farmakokinetické vlastnosti statinů

	atorvastatin	rosuvastatin	simvastatin	fluvastatin
lipofilita	ano	ne	ano	ano
metabolismus	CYP 450 3A4 (20 %)	CYP 450 2C9 (10 %)	CYP 450 3A4	CYP 450 2C9
vylučování močí (%)	2	10	13	5
vylučování stolicí (%)	70	90	58	90

Farmakokinetické vlastnosti statinů

	atorvastatin	rosuvastatin	simvastatin	fluvastatin
lipofilita	ano	ne	ano	ano
metabolismus	CYP 450 3A4 (20 %)	CYP 450 2C9 (10 %)	CYP 450 3A4	CYP 450 2C9
vylučování močí (%)	2	10	13	5
vylučování stolicí (%)	70	90	58	90

Silné inhibitory CYP 3A4

Makrolidová ATB (klaritromycin, erytromycin)

Azolová antimykotika

(ketokonazol, itrakonazol)

Antivirotika (inhibitory proteáz)

⇒ zpomalená eliminace statinu, expozice 3x vyšší

Farmakokinetické vlastnosti statinů

	atorvastatin	rosuvastatin	simvastatin	fluvastatin
lipofilita	ano	ne	ano	ano
metabolismus	CYP 450 3A4 (20 %)	CYP 450 2C9 (10 %)	CYP 450 3A4	CYP 450 2C9
vylučování močí (%)	2	10	13	5
vylučování stolicí (%)	70	90	58	90

Silné inhibitory CYP 3A4

Makrolidová ATB (klaritromycin, erytromycin)

Azolová antimykotika

(ketokonazol, itrakonazol)

Antivirotika (inhibitory proteáz)

⇒ zpomalená eliminace statinu, expozice 3x vyšší

Středně silné inhibitory CYP 3A4

Amiodaron, propafenon

Amlodipin, verapamil

⇒ 2x vyšší expozice

Farmakokinetické vlastnosti statinů

	atorvastatin	rosuvastatin	simvastatin	fluvastatin
lipofilita	ano	ne	ano	ano
metabolismus	CYP 450 3A4 (20 %)	CYP 450 2C9 (10 %)	CYP 450 3A4	CYP 450 2C9
vylučování močí (%)	2	10	13	5
vylučování stolicí (%)	70	90	58	90

Silné inhibitory CYP 2C9
Flukonazol
(částečně amiodaron)

Slabý inhibitor CYP 2A9
Omeprazol

Diagnostika statinové myopatie

Je založena na subjektivním hodnocení

Klíčem pro zhodnocení kauzální souvislosti je časová návaznost

- Příznaky se objeví v průběhu 1. měsíce po nasazení
- Zlepší se po vysazení (do měsíce)
- Znovu se objeví po opakovaném podání

Diagnostika statinové myopatie

Bolesti způsobené statiny jsou symetrické, postihují velké proximální svalové skupiny (stehna, paže)

Bolest je difuzní, někdy jen křeče, ztuhlost, slabost

Neexistuje žádný spolehlivý laboratorní marker

Elevace CK je nespecifická a může mít různé příčiny

Hodnocení bolestí svalů při statinové myopatii

Klinické symptomy (nové nebo zhoršené bez zjevného vysvětlení)	Skóre
regionální distribuce (charakter)	
• symetrická bolest flexorů kyčlí/stehů	3
• symetrická bolest lýtek	2
• symetrická bolest proximálních svalů	2
• nespecifická asymetrická intermitentní bolest	1
časový faktor	
• začátek výskytu symptomů < 4 týdnů	3
• začátek výskytu symptomů 4–12 týdnů	2
• začátek výskytu symptomů > 12 týdnů	1

změna po přerušení podávání statinu

• zlepšení po přerušení (< 2 týdny)	2
• zlepšení po přerušení (2–4 týdny)	1
• nedošlo ke zlepšení po přerušení léčby (> 4 týdny)	0

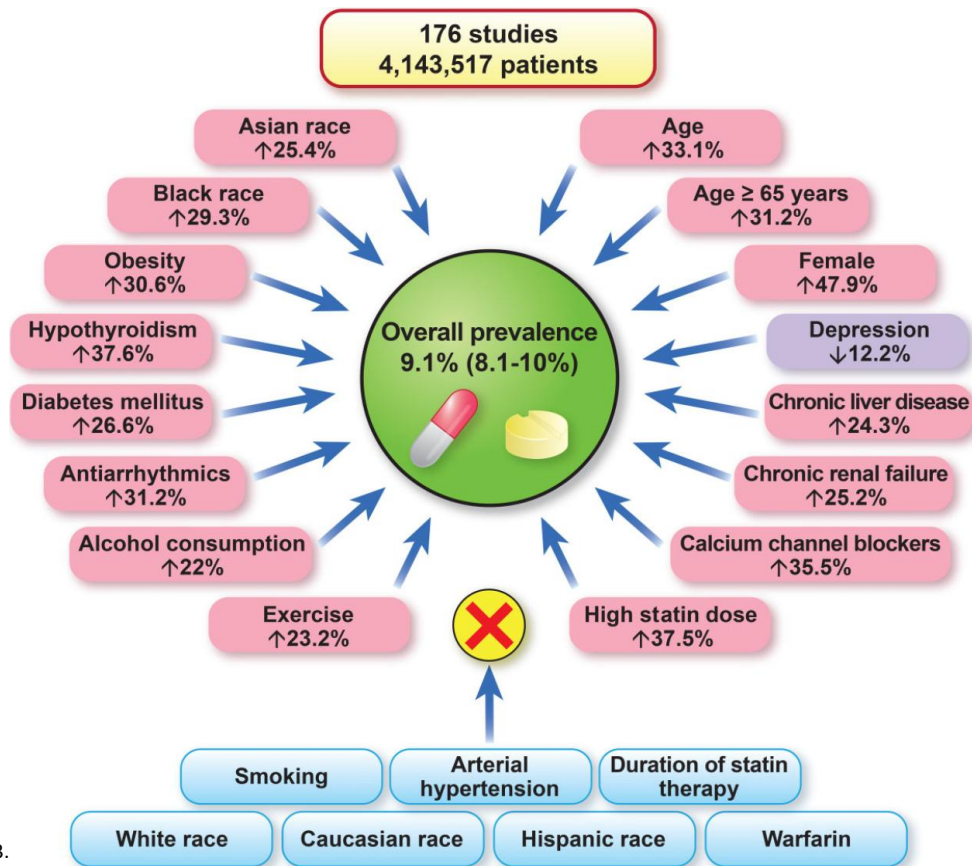
změna po opětovném podávání statinu

• stejné symptomy se objevily po < 4 týdnech	3
• stejné symptomy se objevily po 4–12 týdnech	1

výsledek hodnocení bolesti svalů při SAM

• pravděpodobná souvislost se statinem	9–11
• možná souvislost se statinem	7–8
• nepravděpodobná souvislost se statinem	< 7

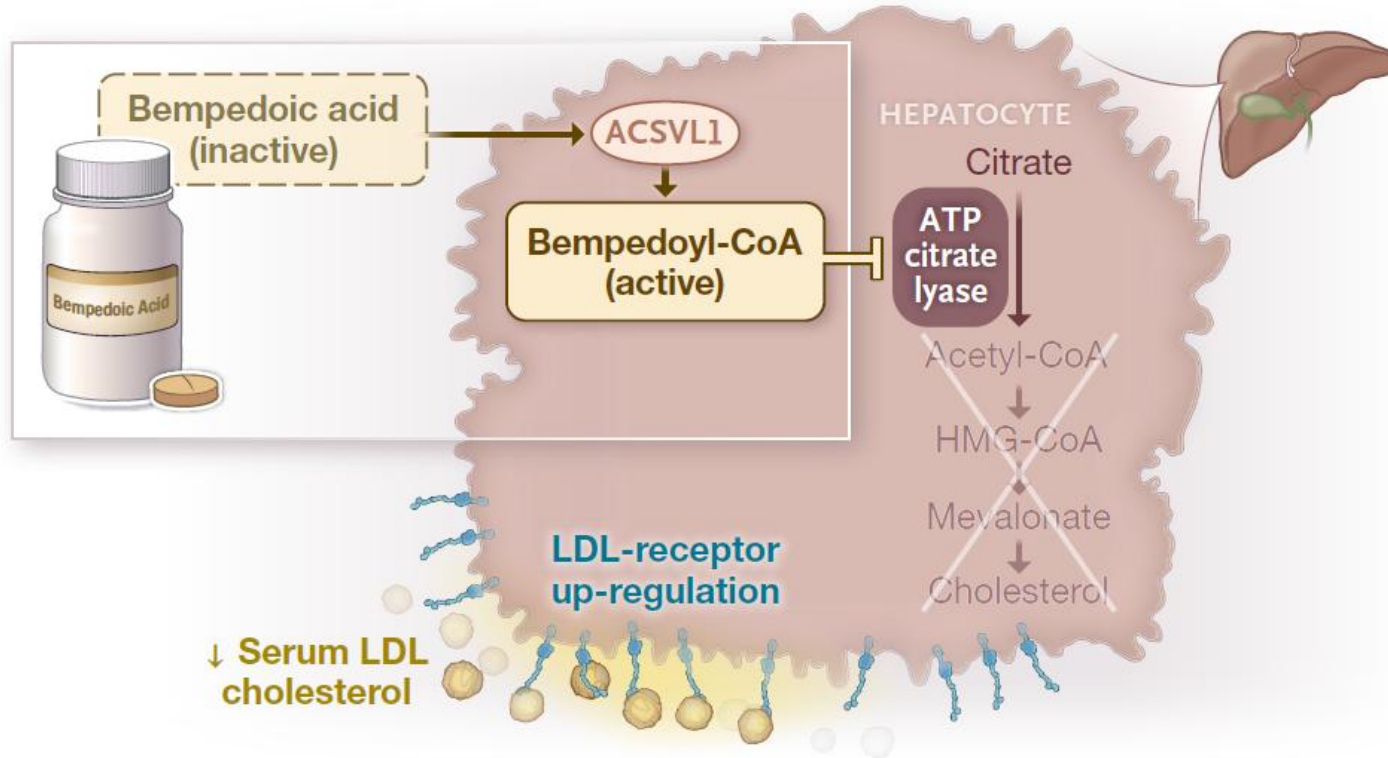
Prevalence statinové intolerance - metaanalýza



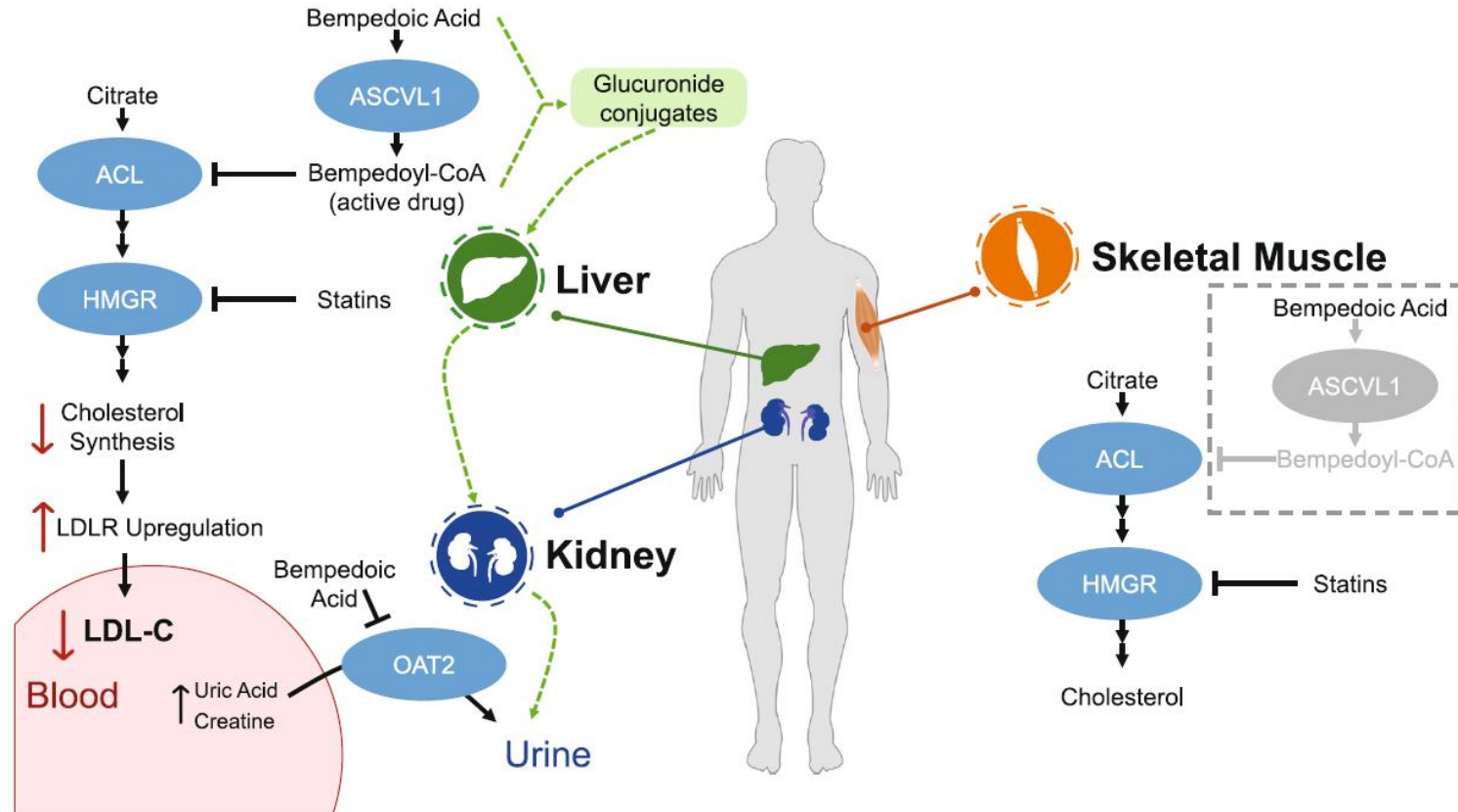
Prevalence statinové intolerance - metaanalýza

	All studies	RCT studies	Cohort studies
No. of studies	176	112	64
Overall prevalence, % (95% CI)	9.1 (8.0–10)	4.9 (4.0–6.0)	17 (14–19)
NLA	7.0 (6.0–8.0)	4.8 (3.0–6.0)	11 (6.0–16)
ILEP	6.7 (5.0–8.0)	4.9 (3.5–6.2)	10 (7.2–15)
EAS	5.9 (4.0–7.0)	3.8 (2.4–5.4)	8.4 (5.7–11)
Sample size, n	4 143 517	195 575	3 947 942
Female sex, %	40.9	38.6	43.1
Age, years, mean \pm SD	60.54 \pm 8.88	59.2 \pm 8.12	61.9 \pm 7.89

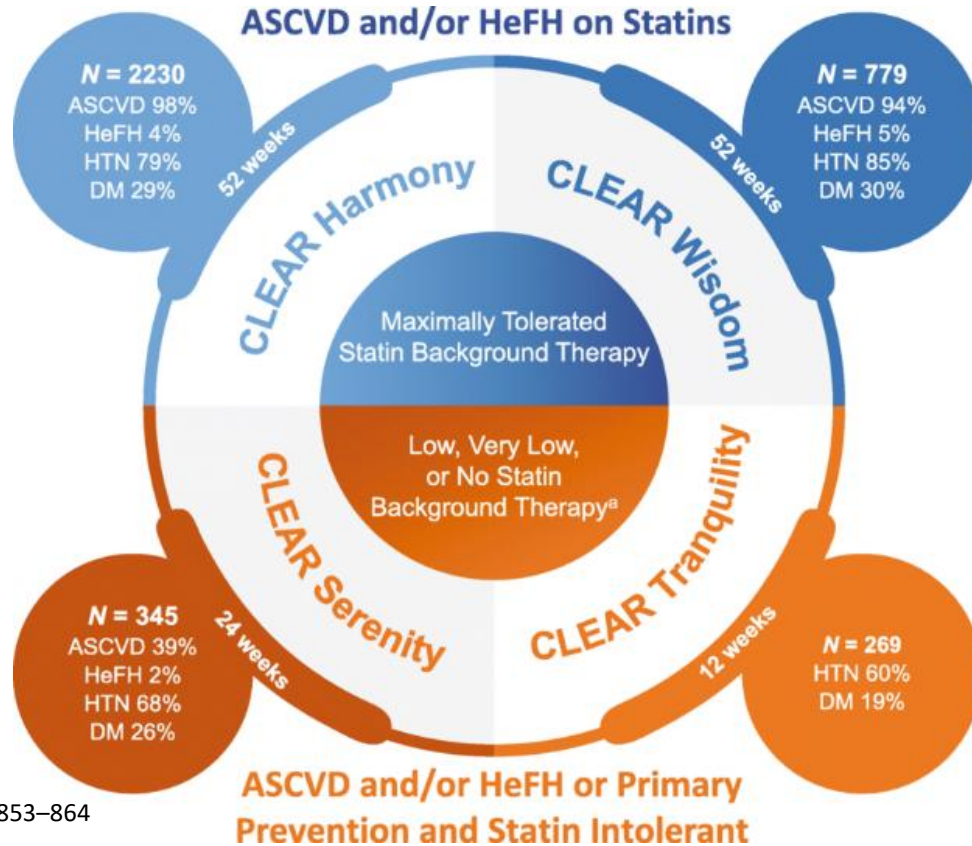
Kyselina bempedová



Kyselina bempedová neúčinkuje ve svalech

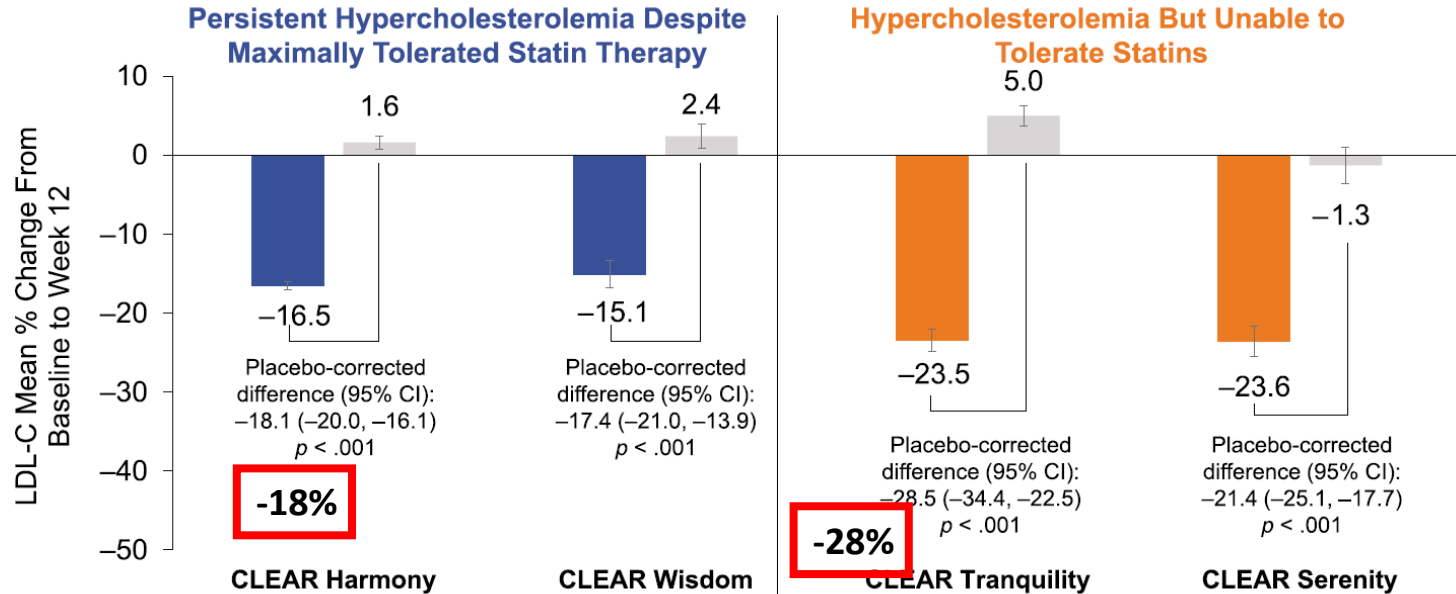


Hodnocení účinku kys. bempedové



^aLow-dose statin therapy = average daily dose of rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 40 mg, or pitavastatin 2 mg. Average daily doses less than these were considered very low-dose statin therapy. ASCVD

Pokles LDL po 12 týdnech léčby



Baseline LDL-C, mg/dL

Patients, n:	1488	742	522	257	181	88	234	111
Mean:	103.6	102.3	119.4	122.4	129.8	123.0	158.5	155.6
(SD):	(29.1)	(30.0)	(37.7)	(38.3)	(30.9)	(27.2)	(40.4)	(38.8)

■ Bempedoic Acid ■ Placebo

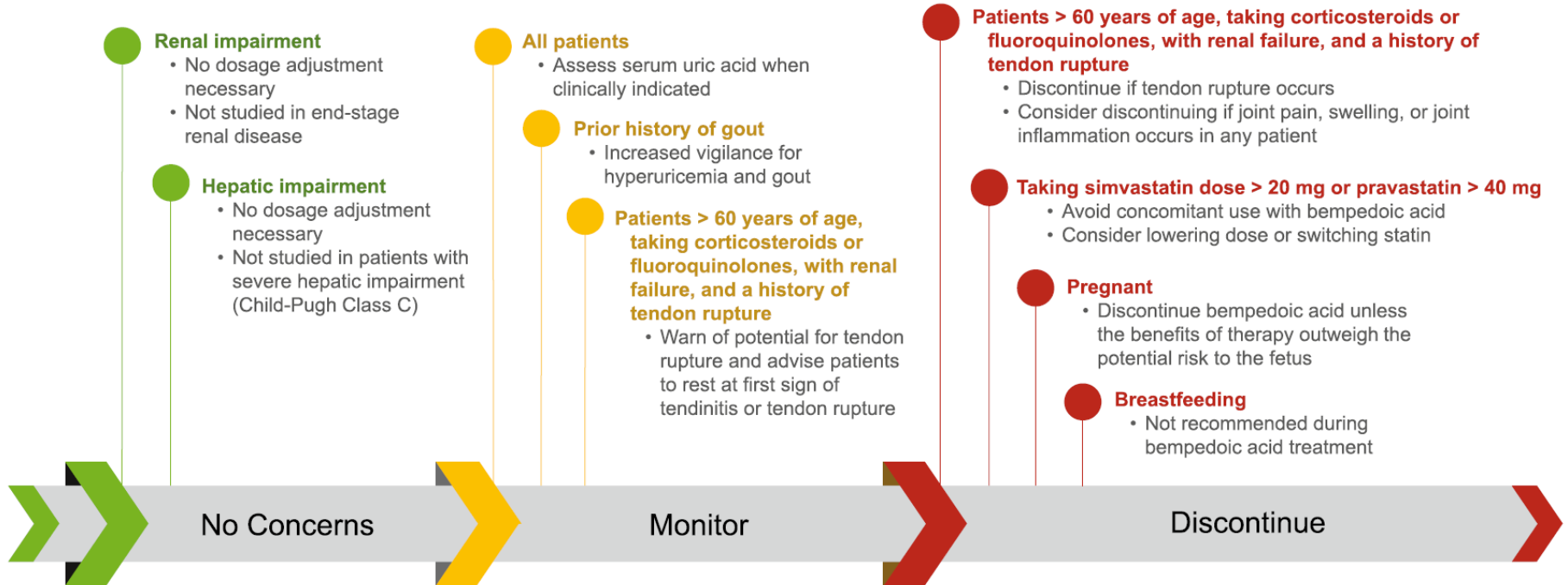
■ Bempedoic Acid ■ Placebo

Efekt na ostatní lipidové parametry

Endpoint	Placebo-corrected difference in LS mean percent change from baseline at week 12 (95% CI)	
	ASCVD/HeFH on statins pool	Statin intolerant pool
Non-HDL-C	-13.1% (-14.7 to -11.6) $p < 0.001$	-20.4% (-23.4 to -17.5) $p < 0.001$
TC	-11.1% (-12.2 to -9.9) $p < 0.001$	-16.2% (-18.4 to -13.9) $p < 0.001$
ApoB	-12.1% (-13.6 to -10.7) $p < 0.001$	-16.9% (-19.6 to -14.2) $p < 0.001$

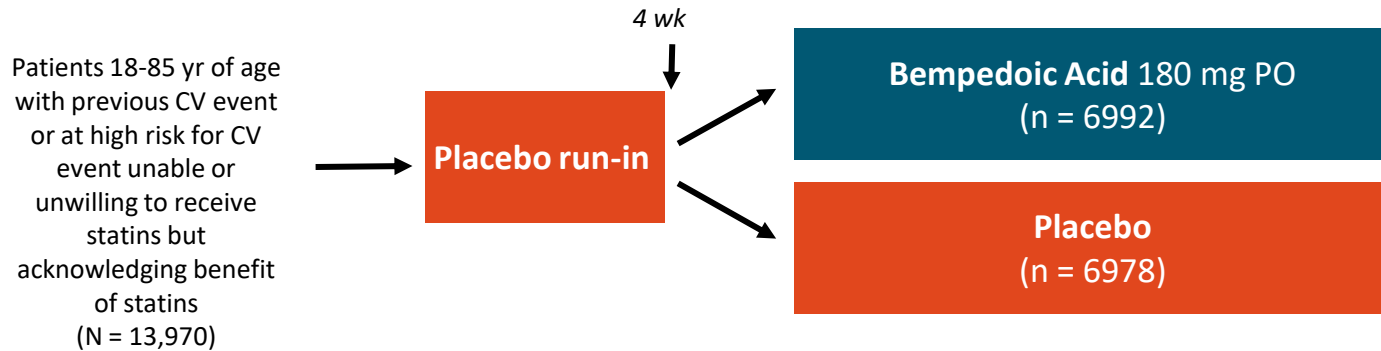
ApoB apolipoprotein B, 95% CI 95% confidence interval, *non-HDL-C* non-high-density lipoprotein cholesterol, *LS* least squares, *TC* total cholesterol

Na co se zaměřit při sledování pacienta léčeného kyselinou bempedovou?



CLEAR Outcomes: Design studie

- Double-blind, randomized, placebo-controlled trial



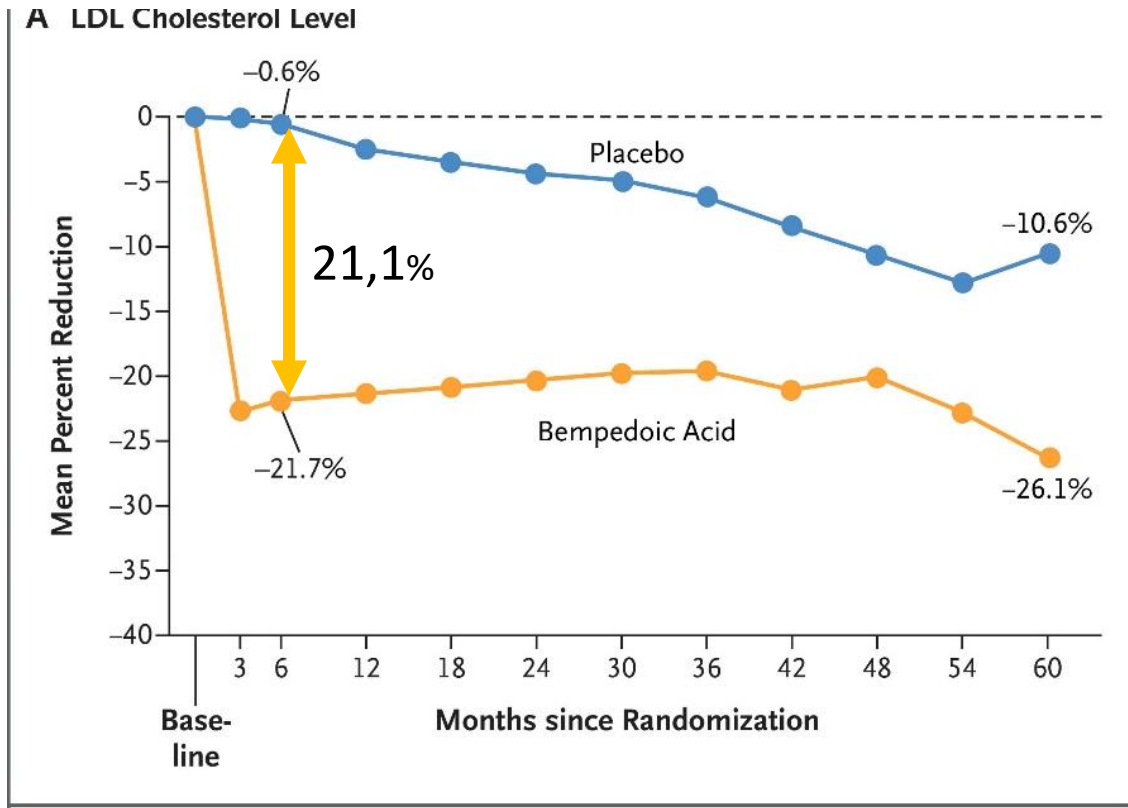
- Primary endpoint: time to first event of 4-component composite of major CV adverse events: death from CV event, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularization'

CLEAR Outcomes: vstupní charakteristiky

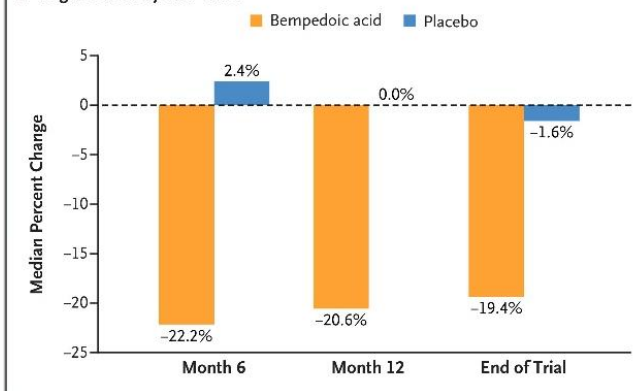
Characteristic	Bempedoic Acid (n = 6992)	Placebo (n = 6978)
Mean age, yr	65.5	65.5
Female sex, %	48.1	48.4
White race, %	91.5	90.8
Mean LDL-C, mmol/l	3.6	3.6
Mean HDL-C, mmol/l	1.28	1.28
Median hsCRP, mg/L	2.3	2.3
Primary prevention, %	30.0	30.0
Secondary prevention, %	70.0	70.0
Diabetes, %	45.0	46.3
Taking statin, %	22.9	22.5

CLEAR Outcomes: ovlivnění LDL a hsCRP

A LDL Cholesterol Level

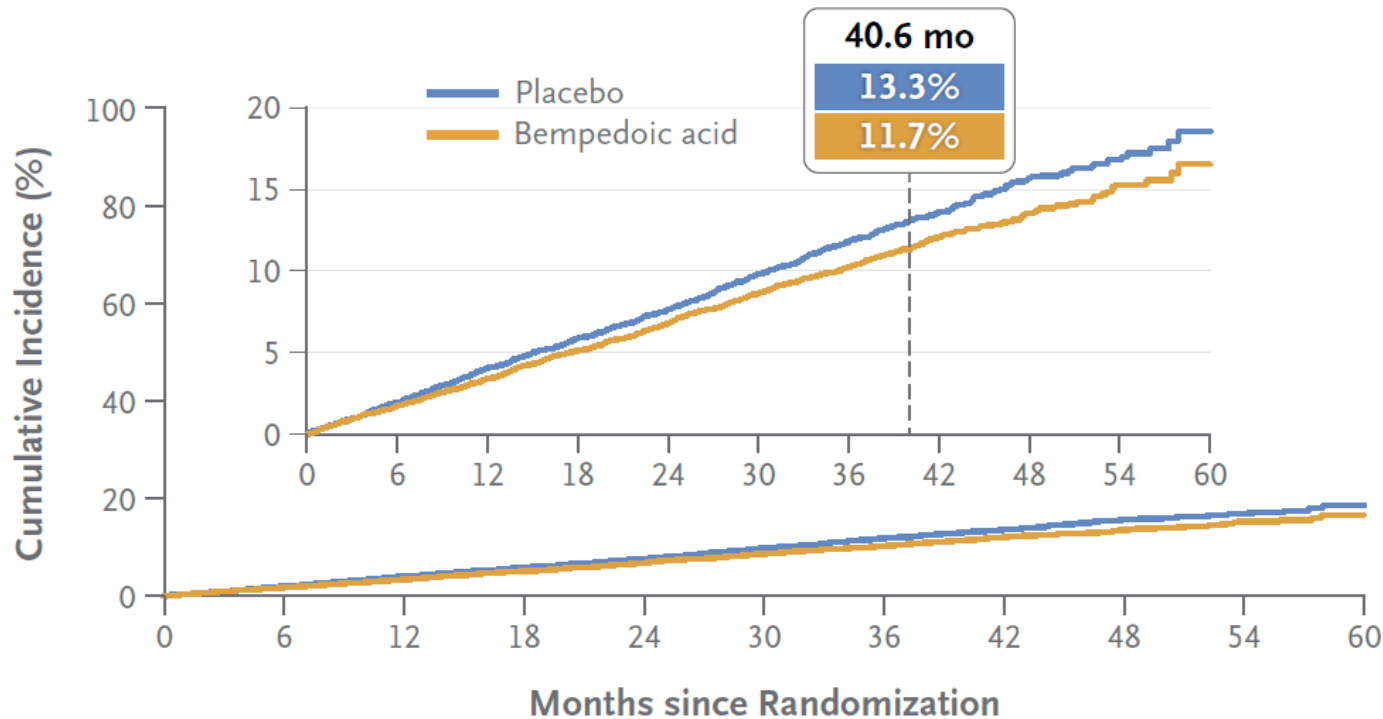


B High-Sensitivity CRP Level



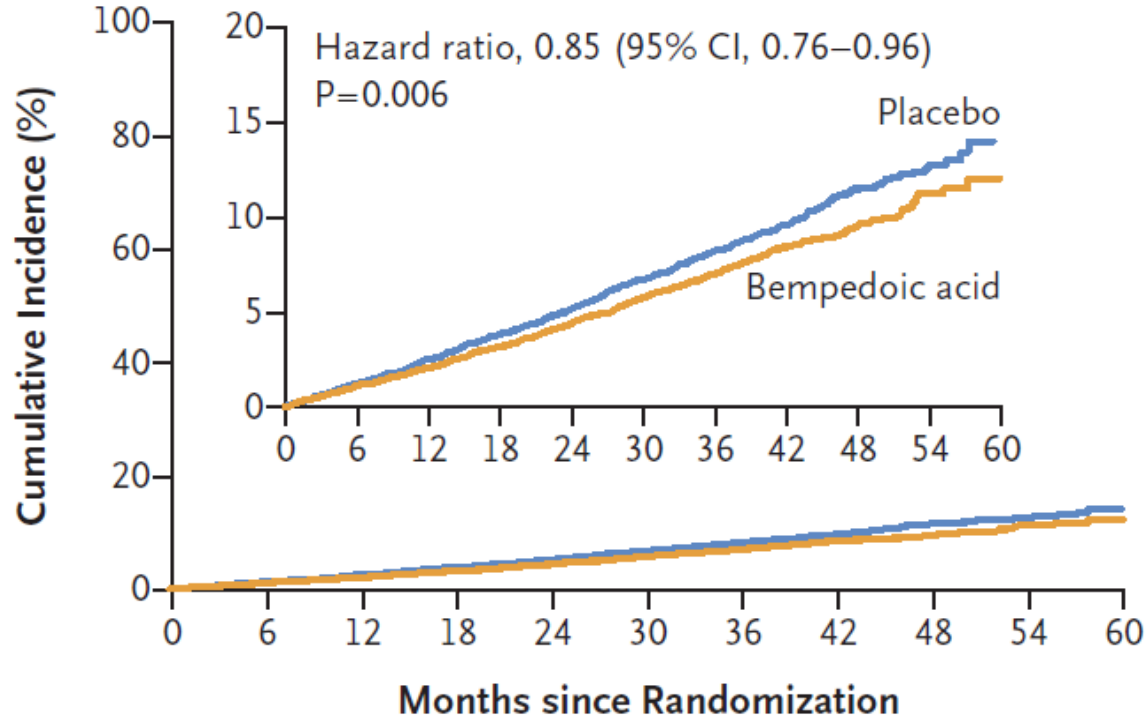
CLEAR Outcomes – primární cíl (4P MACE)

HR, 0.87 (95% CI, 0.79–0.96); P=0.004



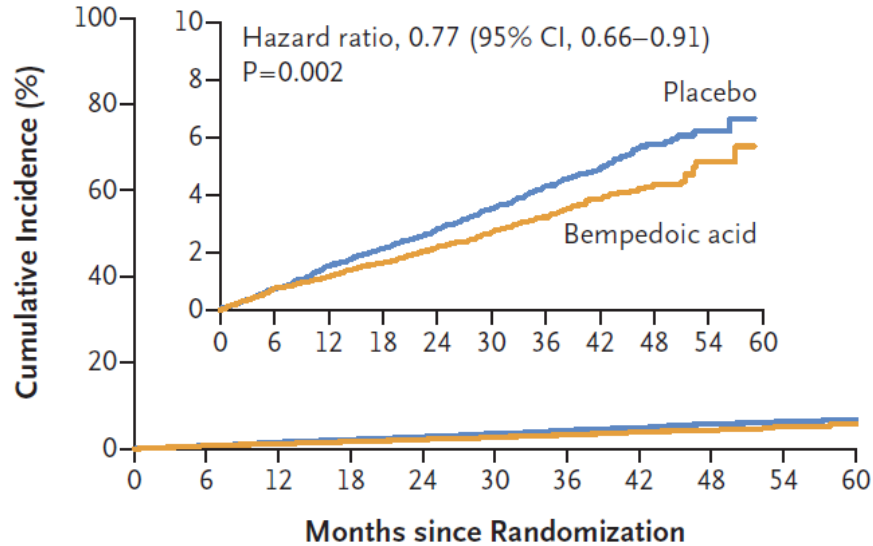
CLEAR Outcomes – 3P MACE

B Three-Component MACE

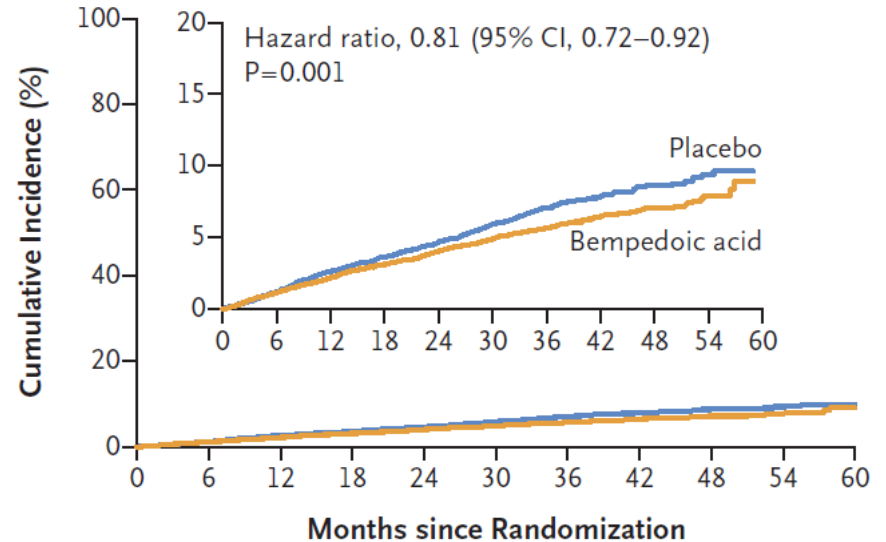


CLEAR Outcomes – IM a revaskularizace

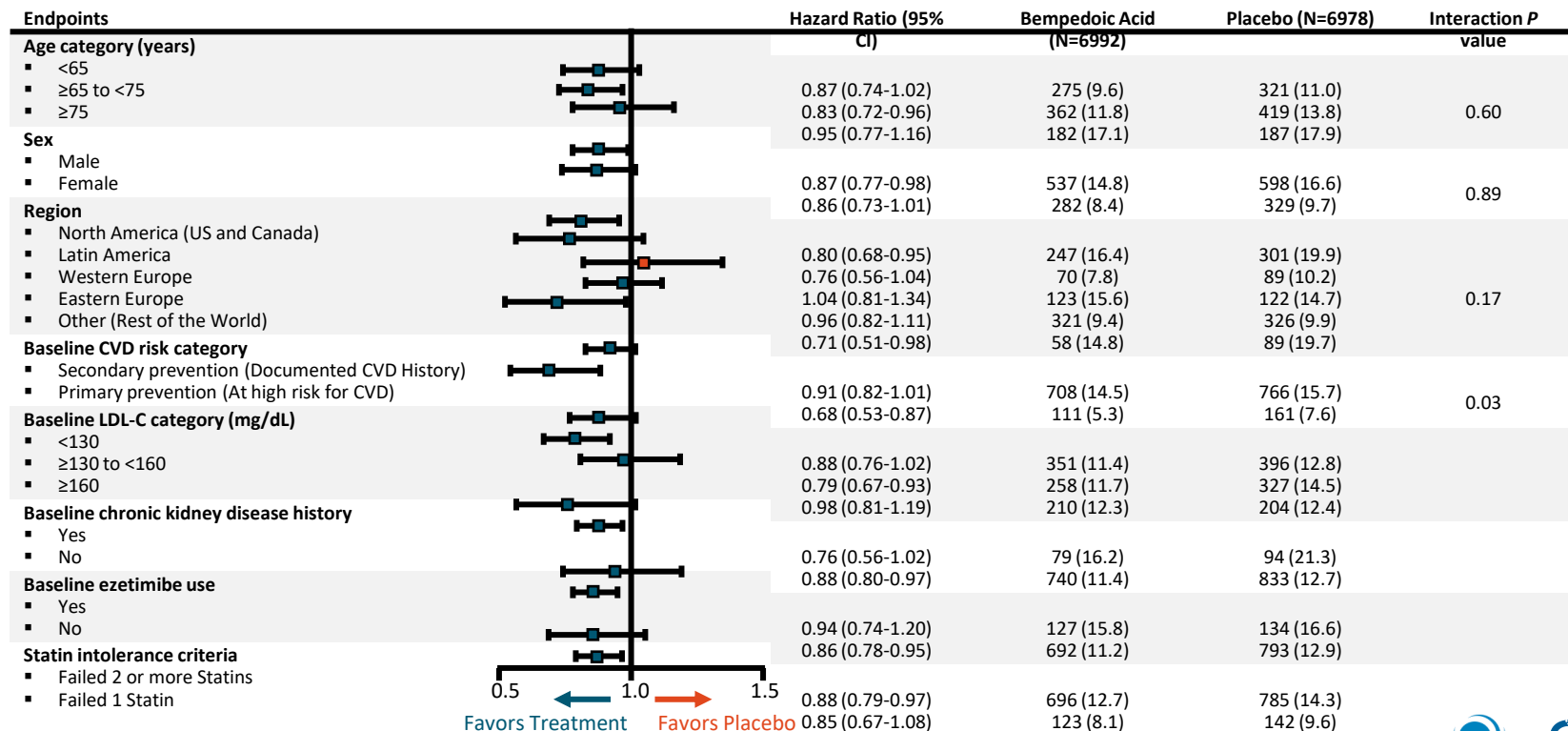
Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction



Coronary Revascularization



CLEAR Outcomes: analýza podskupin



CLEAR Outcomes: nežádoucí příhody

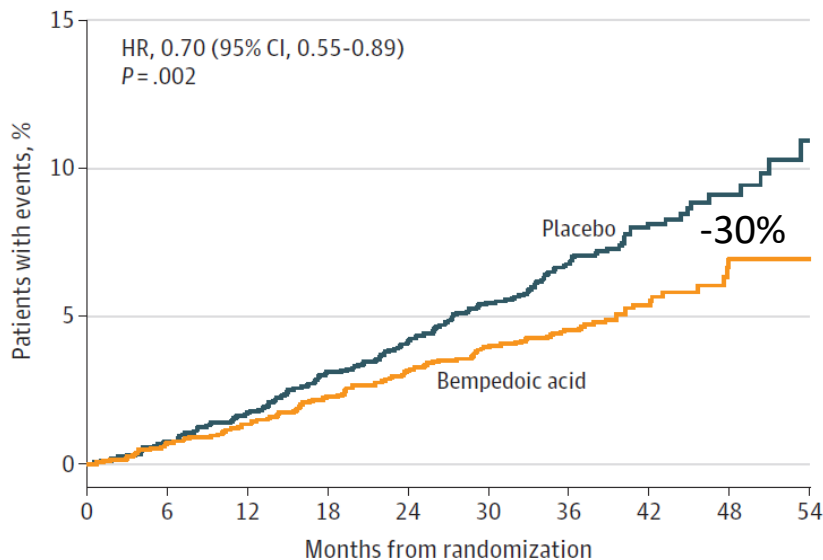
Event, %	Bempedoic Acid (n = 7001)	Placebo (n = 6964)
Serious treatment emergent AE	25.2	24.9
AE leading to discontinuation	10.8	10.4
Any muscle disorder	15.0	15.4
New-onset diabetes	16.1	17.1
Elevated hepatic enzymes	4.5	3.0
Prespecified renal events	11.5	8.6
Gout	3.1	2.1
Cholelithiasis	2.2	1.2
Adjudicated tendon rupture	1.2	0.9

CLEAR Outcomes: primární prevence

4206 pacientů (30%) zařazeno do studie v primární prevenci

A Primary end point (4-component MACE)

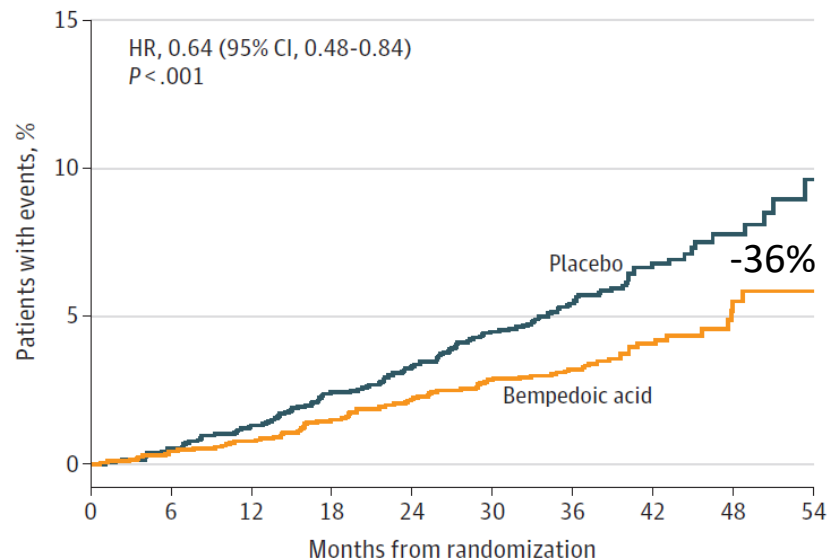
NNT=43



No. at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Placebo		2063	2024	1973	1921	1870	1617	753	304	117	
Bempedoic acid		2069	2041	1996	1953	1923	1675	726	291	130	

B Secondary end point (3-component MACE)

NNT=42

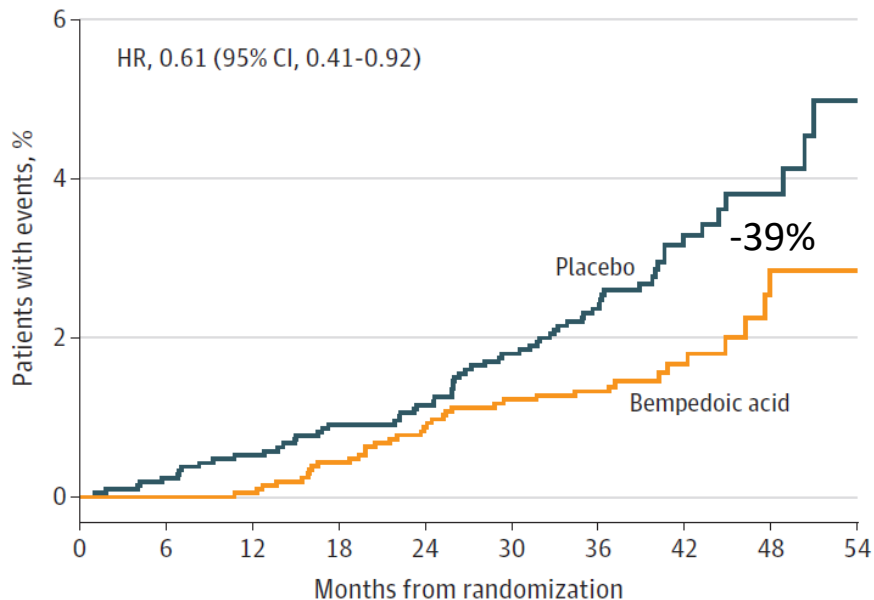


No. at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Placebo		2068	2033	1987	1939	1890	1640	760	307	118	
Bempedoic acid		2075	2053	2012	1973	1946	1697	738	294	132	

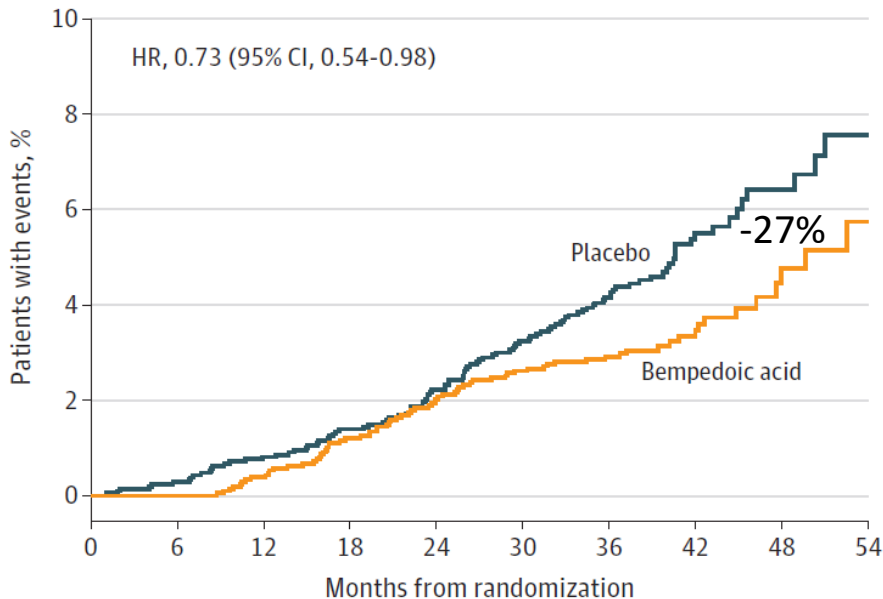
JAMA. 2023;330(2):131-140.

CLEAR Outcomes: ovlivnění mortality v primární prevenci

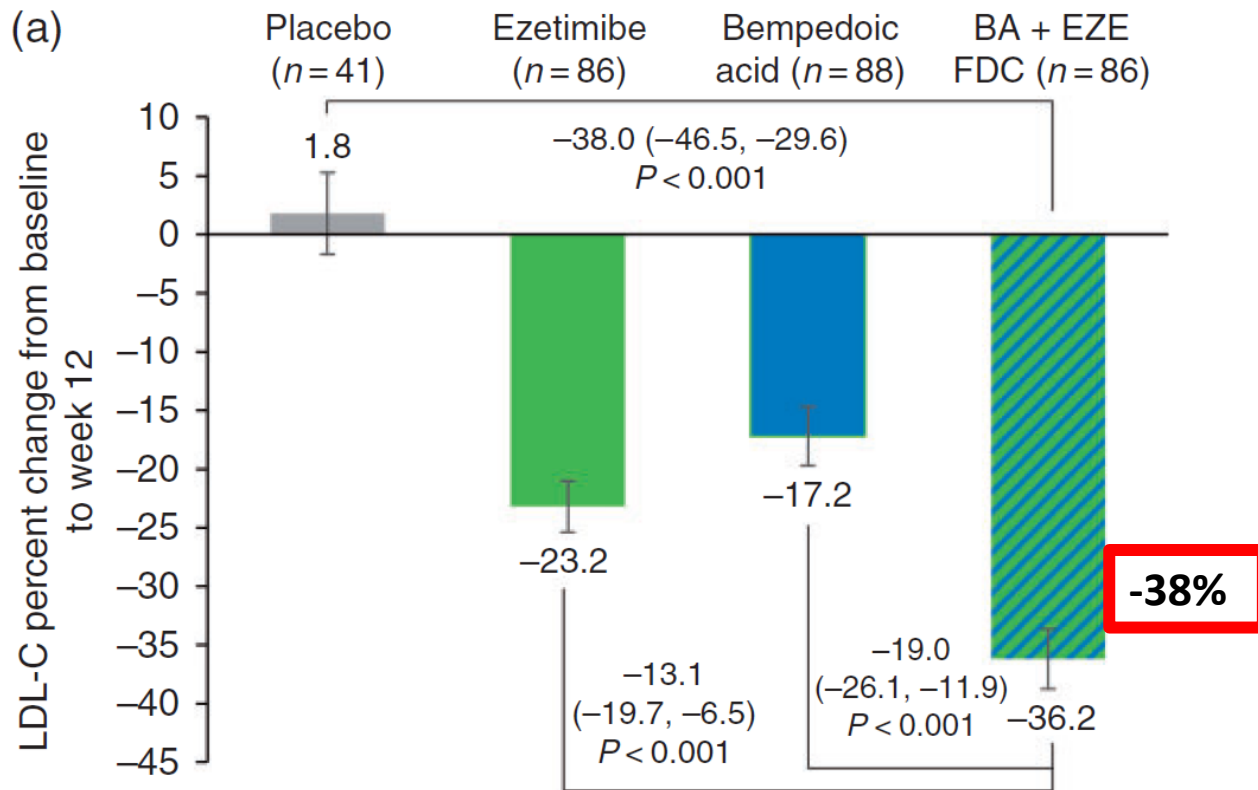
Cardiovascular death



All-cause mortality



Kombinace kys. bempedové s ezetimibem



Od 1.12.2023 v ČR – Nilemdo (kys. Bempedová)



Hrazena jako add-on terapie **k ezetimibu** u nemocných v případě **intolerance nebo kontraindikace statinu**, při

LDL-cholesterolu $>2,6$ mmol/l u pacientů ve vysokém KV riziku

LDL $>1,8$ mmol/l u pacientů ve velmi vysokém KV riziku

Intolerance alespoň dvou statinů prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu

Nustendi (kys. bempedová+ezetimib)



Fixní kombinace kyseliny bempedoové a ezetimibu je hrazena jako náhrada ezetimibu

Identické úhradové podmínky jako Nilemdo

Preskripce: kardiolog, angiolog, internista, diabetolog, geriatr

Závěry

87% pacientů v sekundární prevenci v České republice nedosahuje cílové hodnoty LDL cholesterolu podle platných doporučení ESC/EAS

Kyselina bempedová, která se primárně aktivuje v játrech, snižuje tvorbu LDL inhibicí enzymu adenzintrifosfát-citrát-lyázy (ACL)

Neaktivuje se ve svalech – nebyla asociována s nežádoucími svalovými účinky

Závěry

Kyselina bempedová v snižuje LDL cholesterol

- v monoterapii o 28%
- ve fixní kombinaci s ezetimibem o 38%

Ve studii CLEAR Outcomes u pacientů netolerujících statiny vedla k významnému snížení výskytu KV příhod o 15%, v podskupině pacientů v primární prevenci o 30%

Závěry

Od 1.12.2023 je kyselina bempedová dostupná v ČR ve formě monoterapie (**Nilemdo**) i fixní kombinace s ezetimibem (**Nustendi**)

Je hrazena u nemocných v případě **intolerance nebo kontraindikace statinu**

Zkrácená informace o přípravku NILEMDO

Léčivá látka: acidum bempedoicum 180 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** k léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, jako doplněk diety: v kombinaci se statiny nebo statiny a jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílové hladiny cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) pomocí maximální tolerované dávky statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů, kteří mají statinovou intoleranci nebo je u nich některý statin kontraindikován. **Dávkování:** doporučená dávka je jedna 180 mg potahovaná tableta denně. **Souběžná léčba simvastatinem:** dávka simvastatinu má být omezena na 20 mg denně (nebo 40 mg denně u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, kteří nedosahují svých léčebných cílů na nižších dávkách a u nichž se očekává, že přínosy převáží nad potenciálními riziky). **Porucha funkce ledvin:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná míra glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²), jsou k dispozici jen omezené údaje, a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin na dialýze nebyla léčba zkoumána. Může být vyžadováno zvýšené sledování nežádoucích účinků. **Porucha funkce jater:** u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zvážit pravidelné jaterní testy. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost nebyly dosud stanoveny, nejsou dostupné údaje. **Způsob podání:** perorálně, s/bez jídla, tablety polykat celé. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těhotenství, kojení, souběžné užívání simvastatinu > 40 mg denně. **Zvláštní upozornění:** *potenciální riziko myopatie při souběžném používání statinů:* u pacientů, kterým je přípravek podáván jako doplňková terapie statinu, je třeba sledovat výskyt nežádoucích účinků spojených s používáním vysokých dávek statinů, souběžně se nemají užívat dávky simvastatinu > 40 mg; *zvýšení sérové hladiny kyseliny močové:* kyselina bempedoová může zvyšovat sérovou hladinu kyseliny močové, může způsobovat nebo zhoršovat hyperurikemii a vyvolávat dnu u pacientů s anamnézou dny nebo predispozicí k ní; *zvýšené hodnoty jaterních enzymů:* při zahájení léčby mají být provedeny testy jaterních funkcí. Léčba přípravkem má být ukončena, jestliže přetrvává zvýšená hladina aminotransferáz > 3 × ULN; *porucha funkce ledvin:* u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s ESRD na dialýze může být při podávání přípravku vyžadováno dodatečné sledování nežádoucích účinků; *porucha funkce jater:* u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zvážit pravidelné jaterní testy; *antikoncepce:* ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci; *pomocné látky:* obsahuje laktózu. **Interakce:** podávání kyseliny bempedoové společně s léčivými přípravky, které jsou substráty OATP1B1 nebo OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir a statiny jako atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin a simvastatin) může vést ke zvýšení koncentrace těchto léčivých přípravků v plazmě. Kyselina bempedoová *in vitro* inhibuje OAT2, což může být mechanismus zodpovědný za mírné zvýšení hladiny sérového kreatininu a kyseliny močové, také může potenciálně zvyšovat plazmatickou koncentraci léčivých přípravků, které jsou substráty OAT2. Kyselina bempedoová může v klinicky relevantních koncentracích také slabě inhibovat OAT3. **Těhotenství a kojení:** v těhotenství a během kojení kontraindikován. Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** nulový nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** časté: anémie, dna, hyperurikemie, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, bolest končetin. **Velikost balení:** 28 tablet. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní podmínky. **Registrační číslo:** EU/1/20/1425/001 – 011. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Mnichov, Německo. **Datum poslední revize textu:** 8. 4. 2022. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Zkrácená informace o přípravku NUSTENDI

Léčivá látka: acidum bempedoicum 180 mg a ezetimibum 10 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** indikován k léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, jako doplněk diety: v kombinaci se statiny u pacientů neschopných dosáhnout cílové hladiny LDL-C pomocí maximální tolerované dávky statinu spolu s ezetimibem; samostatně u pacientů, kteří buď mají statinovou intoleranci, nebo je u nich některý statin kontraindikován, a nejsou schopni dosáhnout cílové hladiny cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) pouze pomocí ezetimibu; u pacientů již léčených kombinací kyseliny bempedoové a ezetimibu jako samostatných tablet se statinem nebo bez něj. **Dávkování:** doporučená dávka je 1 potahovaná tableta 180 mg/10 mg denně. **Společné podání se sekvestranty žlučových kyselin:** 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po podání sekvestrantů žlučových kyselin. **Souběžná léčba simvastatinem:** dávka simvastatinu má být omezena na 20 mg denně (nebo 40 mg denně u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, kteří nedosahují svých léčebných cílů na nižších dávkách a u nichž se očekává, že přínosy převáží nad potenciálními riziky). **Porucha funkce ledvin:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako odhadovaná míra glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²), jsou k dispozici jen omezené údaje, a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin na dialýze nebyla léčba kyselinou bempedoovou zkoumána. Může být vyžadováno zvýšené sledování nežádoucích účinků. **Porucha funkce jater:** nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou (třída B podle Childa-Pugha) nebo těžkou (třída C podle Childa-Pugha) poruchou funkce jater, jelikož účinky zvýšené expozice ezetimibu nejsou známy. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny, nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** perorálně, s/bez jídla, tablety polykat celé. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku; těhotenství; kojení; souběžné užívání simvastatinu > 40 mg denně; podávání společně se statiny je kontraindikováno u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo neobjasněnými přetrvávajícími zvýšeními hladin sérových aminotransferáz; je-li přípravek podáván společně se statinem, věnujte prosím pozornost souhrnu údajů o přípravku pro danou statinovou terapii. **Zvláštní upozornění: potenciální riziko myopatie při souběžném používání statinů:** u pacientů, kterým je přípravek podáván jako doplňková terapie statinu, je třeba sledovat výskyt nežádoucích účinků spojených s užíváním vysokých dávek statinů, souběžně s přípravkem se nemají užívat dávky simvastatinu > 40 mg; **zvýšení sérové hladiny kyseliny močové:** kyselina bempedoová může zvyšovat sérovou hladinu kyseliny močové, může způsobovat nebo zhoršovat hyperurikemii a vyvolávat dnu u pacientů s anamnézou dny nebo predispozicí k ní; **zvýšené hodnoty jaterních enzymů:** při zahájení léčby mají být provedeny testy jaterních funkcí. Léčba přípravkem má být ukončena, jestliže přetrvává zvýšená hladina aminotransferáz > 3 × ULN; **porucha funkce ledvin:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s ESRD na dialýze může být při podávání přípravku vyžadováno dodatečné sledování nežádoucích účinků; **porucha funkce jater:** nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater; **fibráty:** pokud u pacienta užívajícího přípravek Nustendi a fenofibrát existuje podezření na cholelitiázu, je indikováno vyšetření žlučníku a léčba má být ukončena; **cyklosporin:** současně užívání s opatrností, monitorovat koncentrace cyklosporinu; **antikoagulancia:** u pacientů užívajících s přípravkem současně warfarin, jiné kumarinové antikoagulanty nebo fluindion je třeba náležitě monitorovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR); **antikoncepce:** ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci; **pomocné látky:** obsahuje laktózu. **Interakce:** Souběžné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvyšovalo celkovou koncentraci ezetimibu. Nelze vyloučit, že terapeutické užívání přípravku Nustendi s sebou může nést riziko tvorby žlučových kamenů. Postupné snižování hladiny cholesterolu lipoproteinu o nízké hustotě (LDL-C) po nasazení přípravku Nustendi k cholestyraminu může být v důsledku této interakce méně výrazné. Glukuronid kyseliny bempedoové je substrátem OAT3. Podávání přípravku Nustendi společně s léčivými přípravky, které jsou substráty OATP1B1 nebo OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir a statiny jako atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin a simvastatin) může vést ke zvýšení koncentrace těchto léčivých přípravků v plazmě. Kyselina bempedoová *in vitro* inhibuje OAT2, což může být mechanismus zodpovědný za mírné zvýšení hladiny sérového kreatininu a kyseliny močové, může také potenciálně zvyšovat plazmatickou koncentraci léčivých přípravků, které jsou substráty OAT2. Kyselina bempedoová může v klinicky relevantních koncentracích také slabě inhibovat OAT3. **Těhotenství a kojení:** v těhotenství a během kojení kontraindikován. Ženy ve fertilním věku musejí během léčby používat účinná antikoncepční opatření. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** malý vliv. Při užívání kyseliny bempedoové a ezetimibu byla hlášena závrať. **Nežádoucí účinky:** časté: přípravku Nustendi: anémie, pokles hladiny hemoglobinu, hyperurikemie, snížená chuť k jídlu, závrať, bolest hlavy, hypertenze, kašel, zácpa, průjem, bolest břicha, nauzea, sucho v ústech, nadýmání, gastritida, zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí, bolest zad, svalové křeče, myalgie, bolest končetin, bolest kloubů, zvýšená hladina kreatininu v krvi, únava, astenie; další v souvislosti s kyselinou bempedoovou: dna, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy; další v souvislosti s ezetimibem: zvýšená hladina CPK v krvi. **Velikost balení:** 28 tablet. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní podmínky. Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Registrační číslo:** EU/1/20/1424/001 – 011. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Mnichov, Německo. **Datum poslední revize textu:** 21. 4. 2022. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.