

Současné možnosti léčby pacientů s poruchou lipidového metabolismu

Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie

III.Interní klinika 1.LF UK a VFN

Praha

Hypolipidemická léčba zlepšuje prognózu nemocných

- Odpovídá principům medicíny založené na důkazech
- Podpořena výsledky intervenčních studií
- Zepšuje prognózu nemocných
- LDL-C je primární cíl
- Čím níže / čím dříve / čím déle = TÍM LÉPE
- Je účinná, bezpečná a dobře tolerovaná
- Přesto nedosahujeme cílových hodnot = **POTŘEBUJEME NOVÁ HYPOLIPIDEMIKA**

Nefarmakologická léčba dieta / pohyb

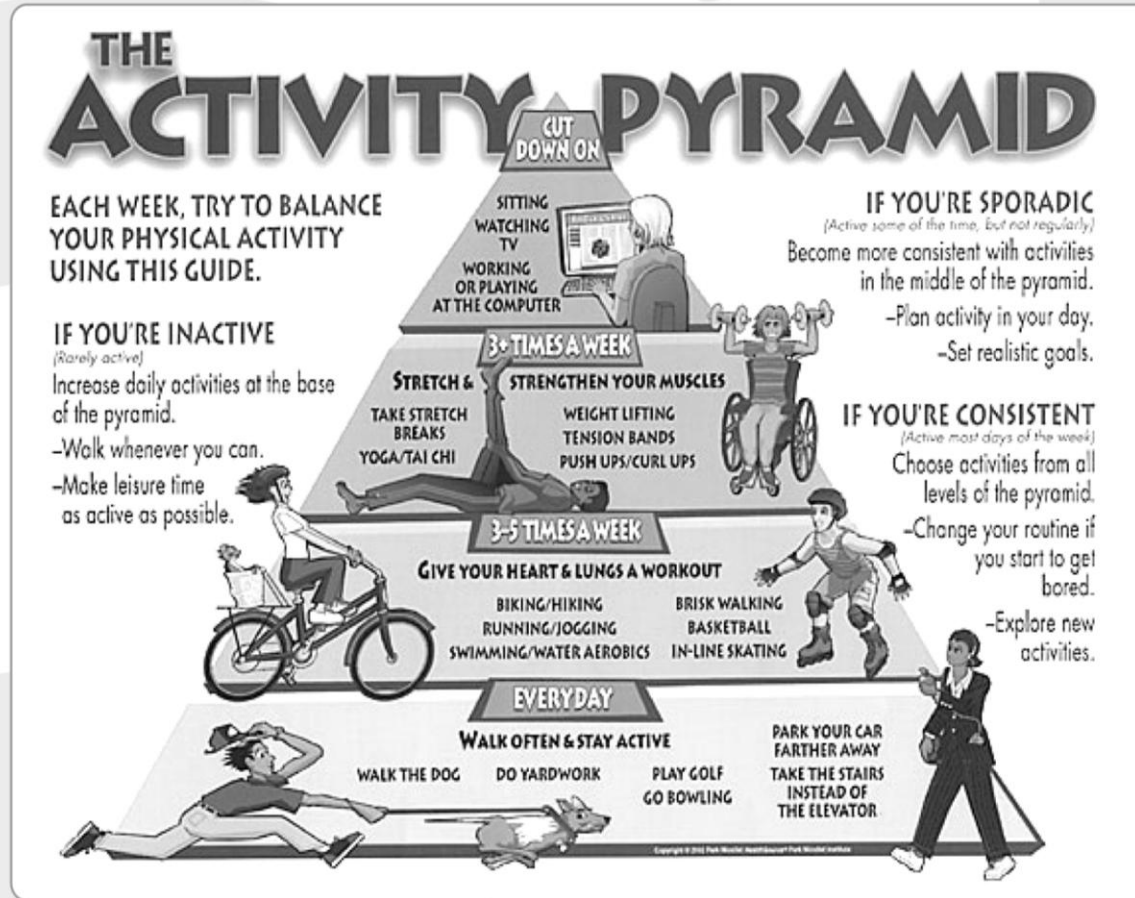


Dietní doporučení u HLP



- Include a variety of fruits, vegetables, whole grains, low-fat or nonfat dairy products, fish, legumes, poultry, lean meats
- Limit foods high in saturated fat, *trans* fat, partially hydrogenated fats, and cholesterol
- Limit excess consumption of salt, added sugars, and alcohol
- Engage in aerobic exercise, stop smoking, and lose weight when needed

Doporučení fyzické aktivity



This pyramid, which is analogous to the U.S. Department of Agriculture's Food Guide Pyramid, has been suggested as a model to facilitate public and patient education for the adoption of a progressively more active lifestyle.

Hypolipidemická léčba zaměřena na tyto cíle :

Vzácná onemocnění (HoFH,FCS)

Reziduální riziko TG,HDL-C

- Lomitapid (Lojuxta)
- Evinacumab (Equeueza)
- Volanesorsen (Vaylivra)

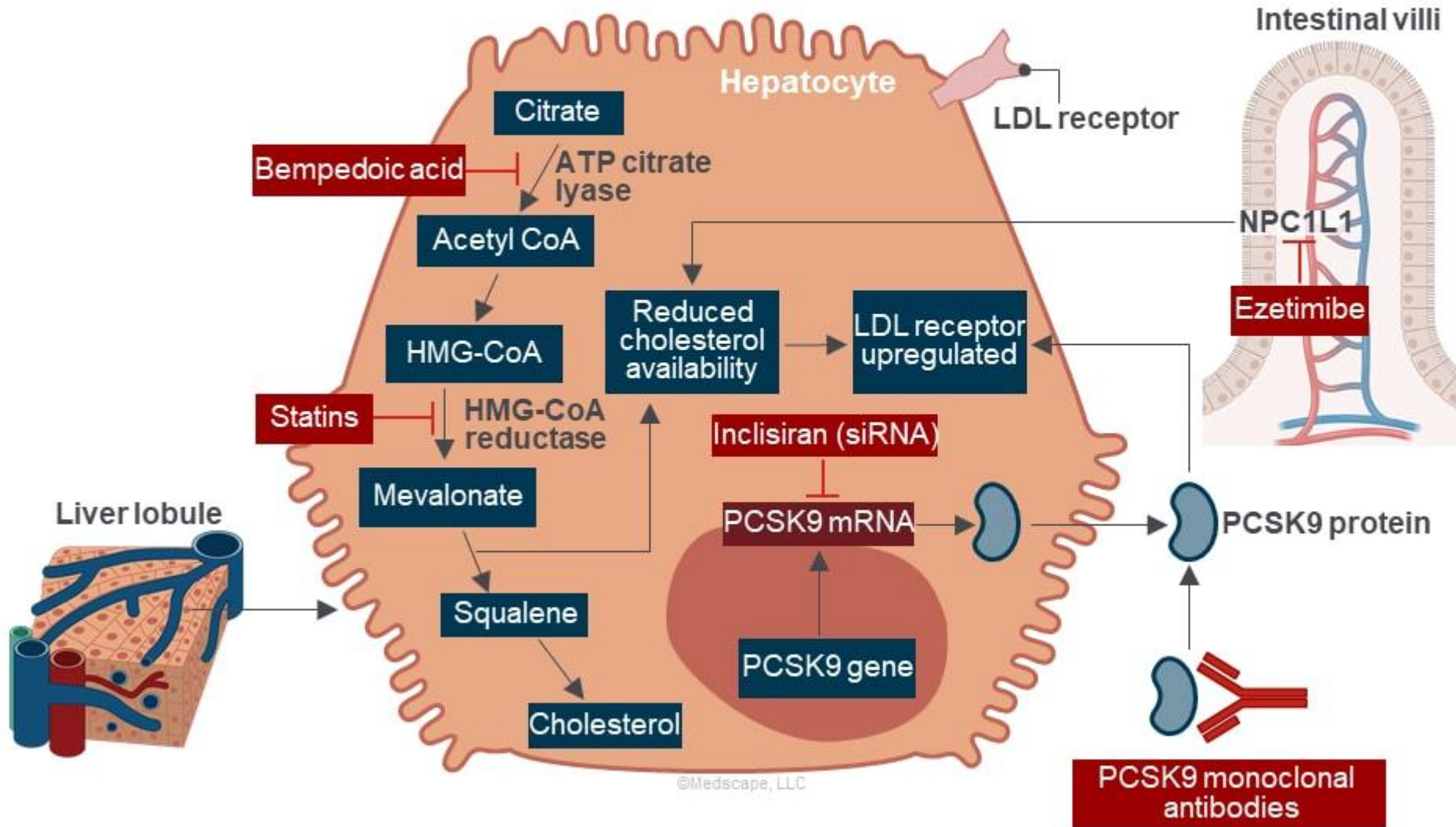
- Icosapent ethyl (Vascepa)
 - Fish oil
- Fibráty

LDL-C

Lp/a/

- **Statiny**
- *Pryskyřice*
- **Ezetimib**
- **PCSK9-i**
- Inclisiran
- **Kyselina bempedoová**
- Obicetrapib ?
- **Pellacarsen**
- **Olpasiran**

Mechanisms of Action of FDA-Approved LDL-C Lowering Therapies



Drug Classes and Examples*

- ATP citrate lyase inhibition: bempedoic acid
- HMG-CoA reductase inhibition: statins
- NPC1L1 inhibition: ezetimibe
- PCSK9 mAbs: alirocumab, evolocumab
- siRNA: inclisiran

Upregulation of LDL receptor

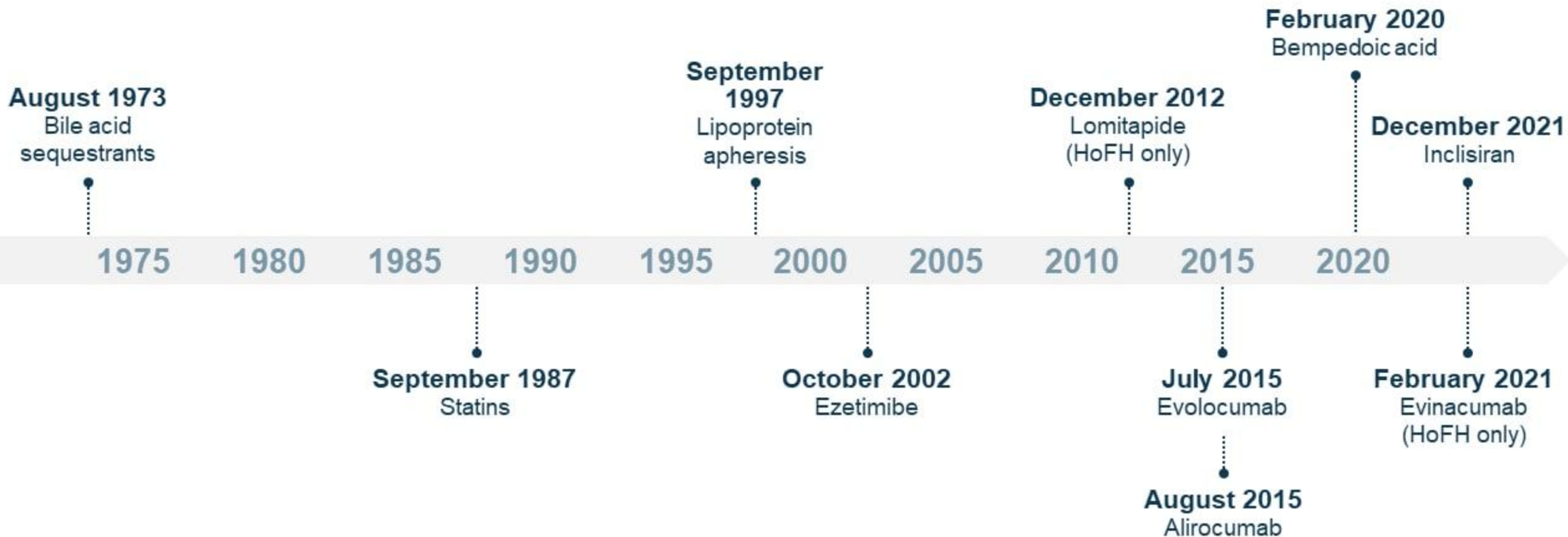
*More therapies in these drug classes are being investigated

CoA, coenzyme A; mAb, monoclonal antibody.

Preiss D, et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75:1945-1955.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

The LDL-C Treatment Journey...

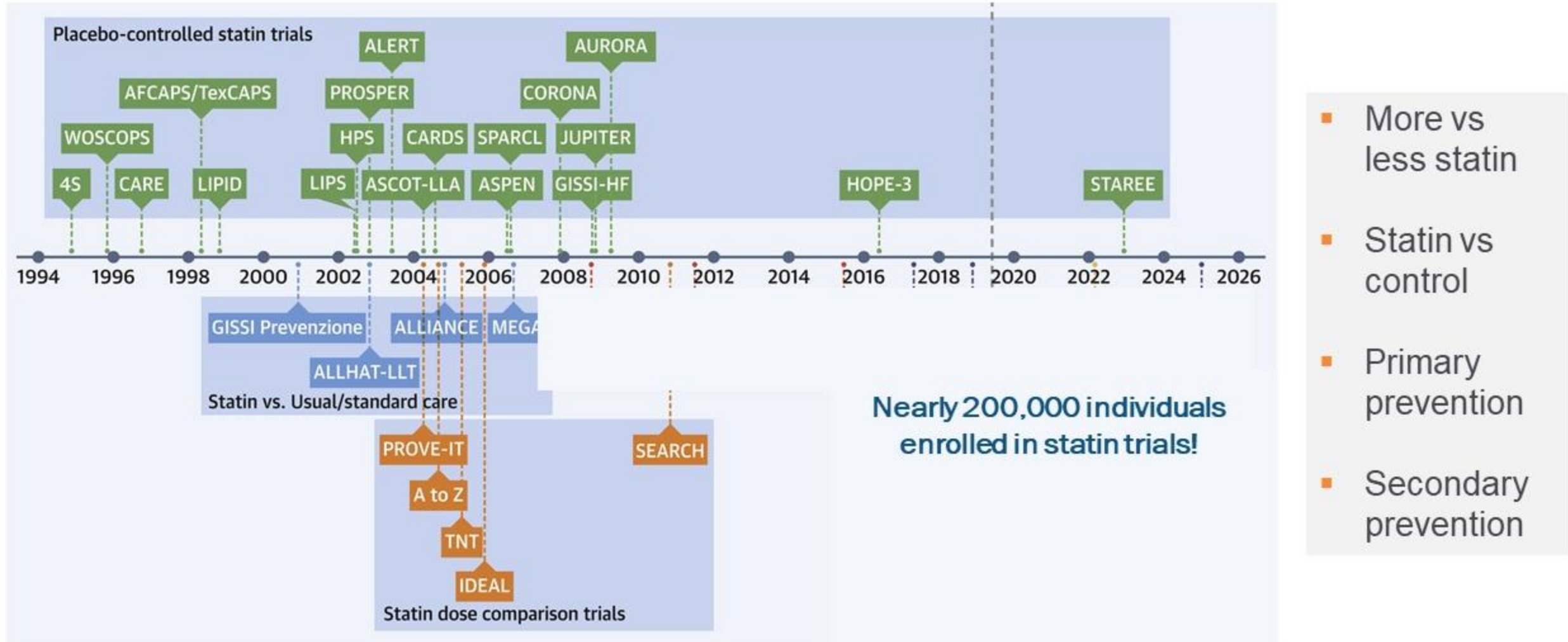


Courtesy of Pamela B. Morris, MD, FACC, FAHA, FASPC, FNLA.

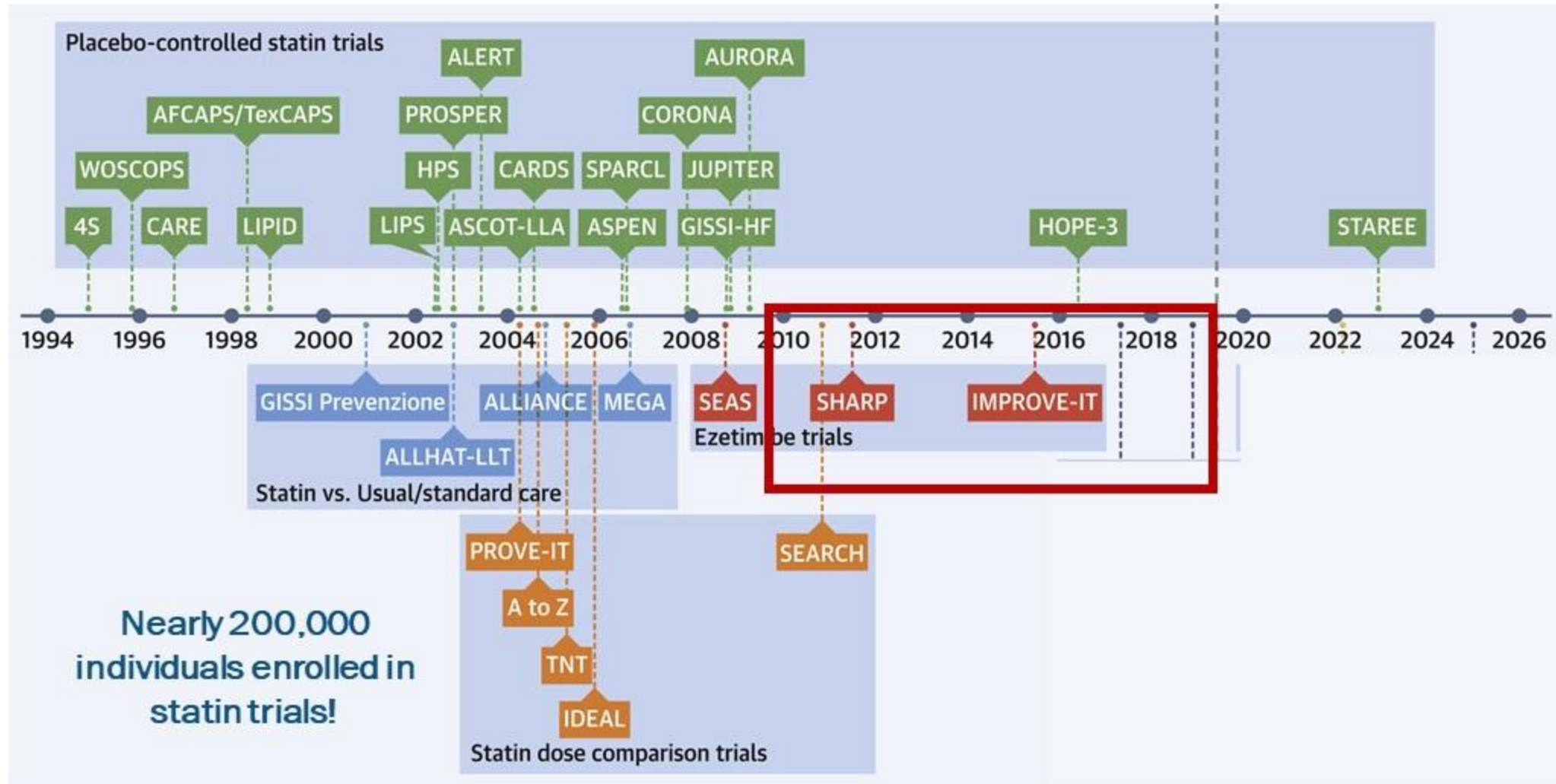
Christopher BA, et al. Accessed November 30, 2022. <https://ahahealthtech.org/strategic-initiatives/innovations-in-cardiovascular-health/>; Lloyd-Jones DM, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;80:1366-1418.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

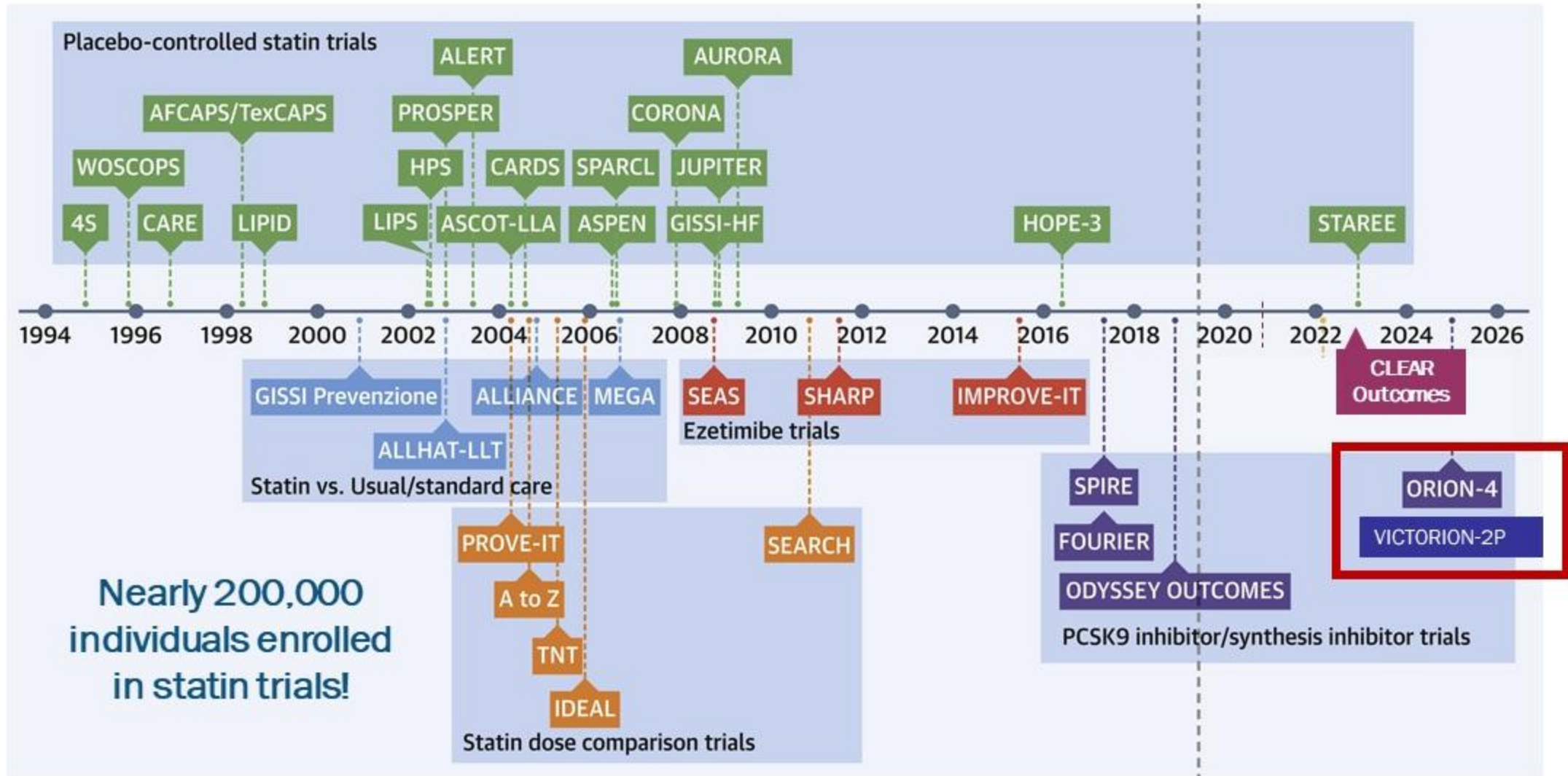
Timeline of Completed and Ongoing LDL-C Lowering Cardiovascular Outcome Trials



Timeline of Completed and Ongoing LDL-C-Lowering Cardiovascular Outcome Trials



Timeline of Completed and Ongoing LDL-Cholesterol-Lowering Cardiovascular Outcome Trials



The LDL-C Treatment Journey...

August 1973
Bile acid
sequestrants

1975 1980 1985 1990

September 1987
Statins

- Lovastatin: 1987
- Simvastatin: 1991
- Pravastatin: 1991
- Atorvastatin: 1996
- *Cerivastatin: 1997*
 - *Withdrawn: 2001*
- Fluvastatin: 2000
- Rosuvastatin: 2003
- Pitavastatin: 2009

December 2012
Lomitapide
(HoFH only)

2010 2015 2020

February 2020
Bempedoic acid

December 2021
Inclisiran

July 2015
Evolocumab

August 2015
Alirocumab

February 2021
Evinacumab
(HoFH only)

Currently Available Non-Statin Agents

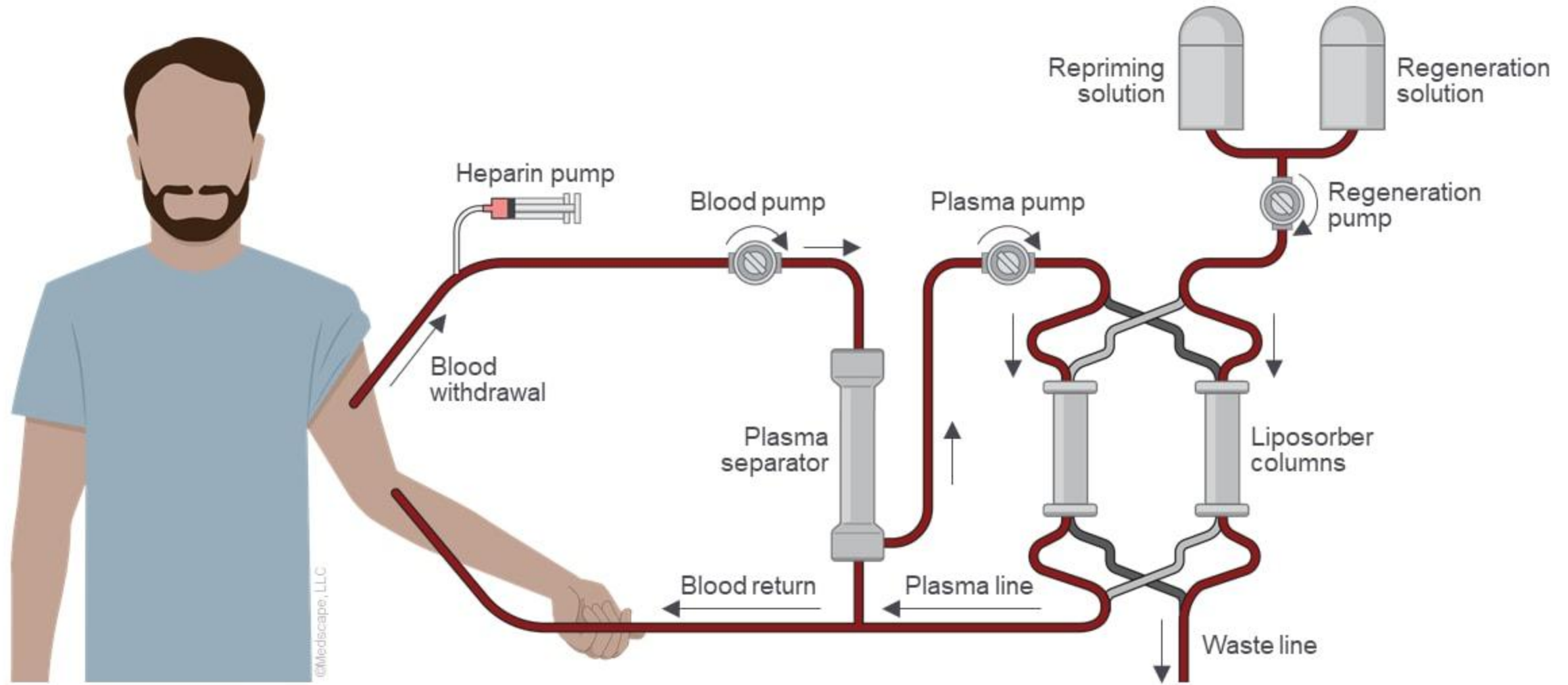
Drug	Dosing/Administration	Percent LDL-C Lowering	Adverse Effects	Indications
Alirocumab	75-150 mg Q2 weekly or 300 mg subcutaneously Q4 weekly	50-60	Injection-site reactions, hypersensitivity reactions	HeFH, ASCVD, HoFH
Evolocumab	140 mg Q2 weeks or 420 mg subcutaneously Q2-Q4 weekly			
Inclisiran	284 mg subcutaneously single injection, again at 3 months, Q6 monthly thereafter	50	Antibody development, injection-site reactions	HeFH, ASCVD
Ezetimibe	10 mg daily	18-25	URI, diarrhea, arthralgias	HeFH, HoFH , HLD, Sitosterolemia
Bempedoic acid	180 mg oral daily	17-25	Hyperuricemia/gout, possibly tendon rupture	HeFH, ASCVD
Bempedoic acid/ezetimibe	180 mg oral daily/10 mg oral daily	36	Hyperuricemia/gout, possibly tendon rupture	HeFH, ASCVD
Lomitapide	Initiate treatment at 5 mg once daily. Titrate dose based on acceptable safety/tolerability: increase to 10 mg daily after at least 2 weeks; and then at a minimum of 4-week intervals to 20 mg, 40 mg, and up to maximum recommended dose of 60 mg daily	40	Diarrhea, nausea, vomiting, dyspepsia, and abdominal pain	HoFH
Evinacumab	15 mg/kg intravenous Q4 weekly	50	Injection-site reactions, hypersensitivity reactions, nasopharyngitis	HoFH

Adapted from Gaine SP, et al. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2022;16:69-78.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

LDL Apheresis

Dextran sulfate low-density lipoprotein adsorption



Case 1, M 54 let, AKS, (DM,HT)
TC 5,2, LDL-C 3,2, HDL-C 1,7, TG 2,3

• Atorva 80 LDL-C 1,9

• Ezetimib LDL-C 1,4

• **Dosažena cílová hodnota !!!**



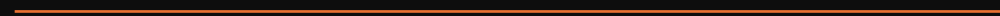
Jak snadné

!





**Tak to už tak
snadné nebylo!**




Case 3, Ž 59 let, KVO ne, kuřačka, HT,
DM,MS

TC 6,7, LDL-C 4,8, HDL-C 2,3, TG 1,7

- Atorva 80.....Rosuva 40.....Rosuva 5
- Ezetimib LDL-C 3,8
- PCSK9-i ani inclisiran – nesplňují indikační kritéria ,
není sek prevence ani familiární hypercholesterolemie
- Kyselina bempedoová LDL-C 2,8
- **Dosaženo maximum možného !!!**

Emerging Therapeutics for Dyslipidemias

siRNA and ASO



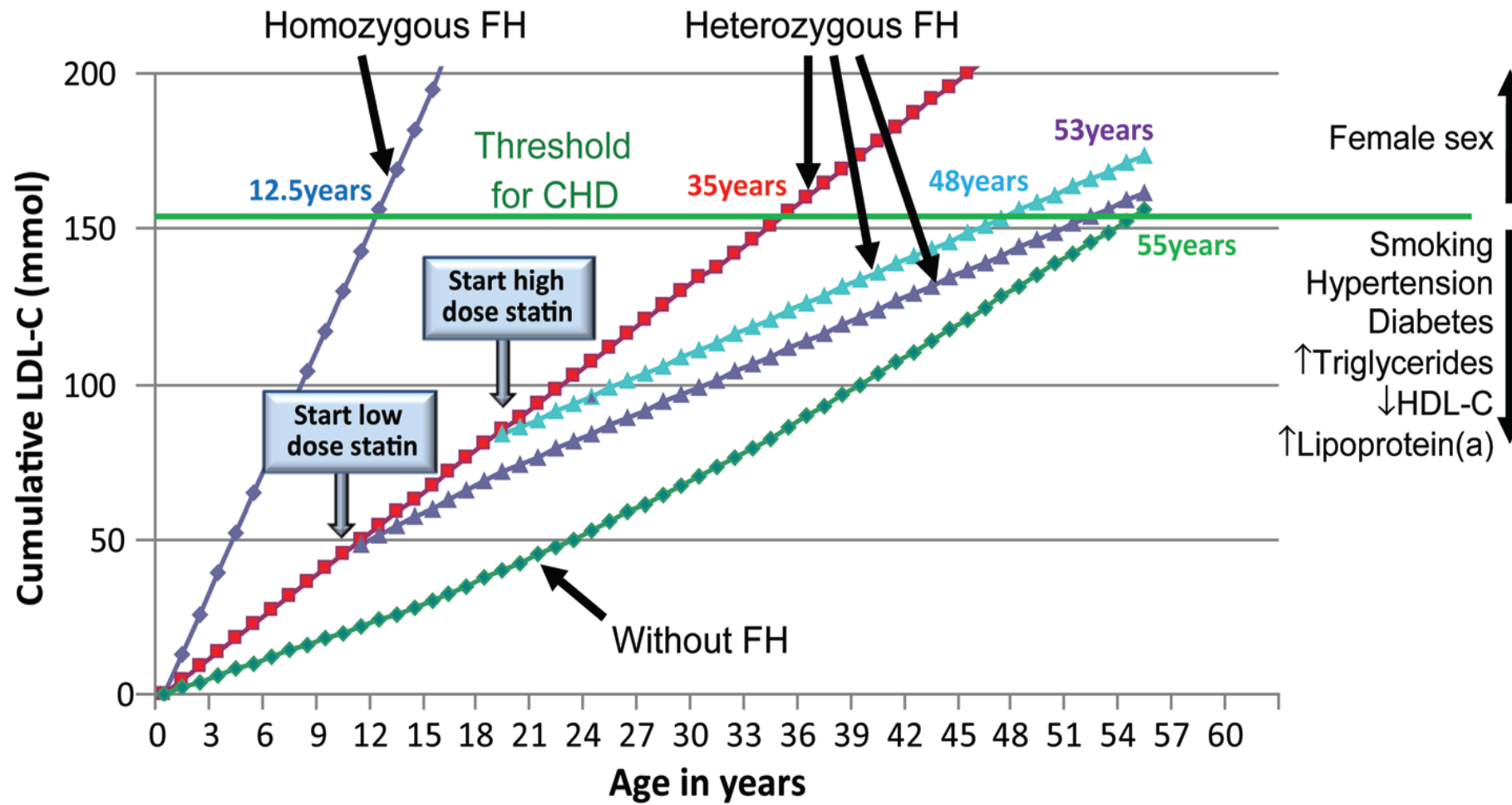
Oligonucleotide	Phase	Target	Frequency
siRNA			
Inclisiran	Approved in US	PCSK9	Twice a year
Olpasiran	1	Lp(a)	?
ARO-APOC3	1	ApoC-III (FCS)	?
ARO-ANG3	1	ANGPTL3 (HoFH)	?
ARO-AMG1	Preclinical	Undisclosed	?
ASOs			
Volanesorsen	Approved in EU	ApoC-III (FCS)	Weekly
Pelacarsen	2	Lp(a)	Monthly
Vupanorsen	2	ANGPTL3 (HoFH)	Monthly
Olezarsen	2	ApoC-III (HTG)	Monthly
Apolipoprotein C-III program	Preclinical	ApoC-III	?

ASO, antisense oligonucleotide.

Bays HE. Presented at: European Society of Cardiology (ESC) Congress 2019, World Congress of Cardiology; August 31-September 4, 2019; Paris, France.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

LDL cholesterol: čím dříve tím lépe, čím déle tím lépe, ČÍM NÍŽE, TÍM LÉPE



- Huijgen R, Hutten BA, Kindt I. Et al. Circ Cardiovasc Genet. 2012;5:354–359.
- Starr B, Hadfield SG, Hutten BA et al. Clin Chem Lab Med. 2008;46:791–803.

XXXI. KONGRES

ČESKÉ INTERNISTICKÉ
SPOLEČNOSTI ČLS
J. E. PURKYNĚ

WWW.KONGRESCIS.CZ

30. 10. – 2. 11.
2024

Kongresové
centrum
Praha

Účastníci
Kongresu ČIS
mají přístup
na WCIM



WORLD CONGRESS
OF INTERNAL MEDICINE

THE 37TH WCIM 2024
PRAGUE
CZECH REPUBLIC



WWW.WCIM2024.COM



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:* současné užívání s opatrností, monitorovat koncentrace cyklosporinu; *antikoagulancia:* u pacientů užívajících s přípravkem současně warfarin, jiné kumarinové antikoagulancium 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: přípravek 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.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ezen**LÉČIVÁ LÁTKA:** ezetimibum 10 mg v 1 tabletě.

INDIKACE: přípravek Ezen podávaný spolu s inhibitorem reduktázy HMG-CoA (statinem) je indikován jako doplňující terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemii, u kterých není odpověď na léčbu při podávání statinu samotného dostatečná. Přípravek Ezen v monoterapii je indikován jako doplňující terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemii, u kterých není podávání statinu považováno za vhodné, nebo není tolerováno. Přípravek Ezen je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), a to je-li přidán k už probíhající léčbě statinem, nebo je-li jeho užívání zahájeno zároveň se statinem. Přípravek Ezen podávaný spolu se statinem je indikován jako doplňující terapie k dietě u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemii. Pacienti mohou dostávat také doplňující terapii (např. LDL aferézu). Přípravek Ezen je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s homozygotní familiární sitosterolemii.

DÁVKOVÁNÍ: pacienti musí dodržovat příslušnou hypolipidemickou dietu a během léčby přípravkem musí v této dietě pokračovat. Doporučená dávka je 10 mg (1 tableta přípravku Ezen) denně. Pokud se přípravek Ezen přidává ke statinu, má se pokračovat buď v indikované obvyklé počáteční dávce konkrétního statinu, nebo již stanovené vyšší dávce statinu. Přípravek se může podávat zároveň se statinem pro postupné snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ICHS a AKS v anamnéze. Dávkování přípravku má být buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantů žlučových kyselin. *Starší pacienti:* není nutné dávku upravovat. *Pediatrická populace:* léčbu zahájit pod dohledem specialisty. Bezpečnost a účinnost ezetimibu dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. *Porucha funkce jater:* Při mírné poruše funkce jater (skóre Child-Pugh 5 až 6) není nutné dávku upravovat, léčba se nedoporučuje při středně závažné (skóre Child-Pugh 7 až 9) nebo závažné (skóre Child-Pugh >9) poruše funkce jater. *Porucha funkce ledvin:* není nutné dávku upravovat. *Užívání:* perorální, lze podávat v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

KONTRAINDIKACE: hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku, léčba v kombinaci se statiny v průběhu těhotenství a kojení, léčba v kombinaci se statiny u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo nevysvětlenou perzistující zvýšenou hladinou transaminázy. Pokud je přípravek Ezen podáván se statinem, řiďte se prosím informacemi v SPC příslušného léčivého přípravku.

ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ: při podání současně se statinem je nutno provést při zahájení terapie jaterní testy a řídit se doporučeními pro daný statin. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rhabdomyolýzy, užívala současně s ezetimibem i statin. Rhabdomyolýza byla v monoterapii ezetimibem pozorována velmi vzácně, velmi vzácně byla pozorována při přidání ezetimibu k ostatním lékům spojených se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy. Při středně závažné nebo závažné poruše funkce jater se přípravek Ezen nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena. Pokud se přípravek Ezen přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, je nutno sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

INTERAKCE: ezetimib při současném podávání neměl žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Současně podávaný cimetidinu nemělo na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv. Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou. Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu přibližně o 55 %. U pacientů užívajících fenofibrát a ezetimib existuje riziko cholelitiázy a onemocnění žlučnicku. Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem, lovastatinem, fluvastatinem nebo rosuvastatinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Koncentrace cyklosporinu musí být sledovány u pacientů užívajících ezetimib a cyklosporin. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ: podání spolu se statinem je v průběhu těhotenství a kojení kontraindikováno. Přípravek Ezen má být podáván těhotným ženám, pouze pokud je to zcela nezbytné. Přípravek Ezen nesmí být užíván během kojení.

ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE: nutno brát v úvahu, že při užívání byla hlášena závrať.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: časté: bolest hlavy, bolest břicha, průjem, flatulence, myalgie, únava, zvýšení ALT a/nebo AST.

ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ: při teplotě do 30 ° C v původním obalu (ochrana před vlhkostí).

VELIKOST BALENÍ: 30, 90 tablet.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37, Praha 10, Česká republika.

REGISTRAČNÍ ČÍSLO: 31/300/13-C.

DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU: 18.3.2022.

VÝDEJ: přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Zkrácená informace o přípravku ROSUCARD

Léčivá látka: 1 potahovaná tableta obsahuje 10,4 mg, 15,6 mg, 20,8 mg, 31,2 mg nebo 41,6 mg (což odpovídá 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg nebo 40 mg rosuvastatinu). **Indikace:** *lěčba hypercholesterolemie:* léčba dospělých, dospívajících a dětí od 6 let s primární hypercholesterolemií (typ IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie) nebo smíšenou dyslipidemií (typ IIb), jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a nefarmakologickou léčbu není uspokojivá, léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie, jako doplněk diety nebo jiné hypolipidemické léčby (např. LDL aferézy) nebo samostatně, pokud se tyto nedoporučují. *Prevence závažných kardiovaskulárních příhod* u pacientů, kteří mají vysoké odhadované riziko první kardiovaskulární příhody, jako doplněk ke korekci jiných rizikových faktorů. **Dávkování:** před zahájením léčby nutno pacienta nastavit na hypolipidemickou dietu a dále v ní pokračovat. *Léčba hypercholesterolemie:* doporučená počáteční dávka je 5 mg nebo 10 mg 1x denně. V případě potřeby je možné dávku po 4 týdnech zvýšit. Vzhledem k vyššímu riziku nežádoucích účinků dávka 30 mg nebo 40 mg přichází v úvahu pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií a s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména familiární hypercholesterolemií), u kterých nebylo při podávání dávky 20 mg dosaženo léčebného cíle – tyto pacienty pravidelně sledovat, je doporučena kontrola u specialisty při přechodu na dávku 30 mg nebo 40 mg. *Prevence kardiovaskulárních příhod:* ve studii byla podávána dávka 20 mg denně. *Pediatrická populace:* obvyklé dávky jsou v rozmezí 5 – 20 mg 1x denně v závislosti podle věku a diagnózy, tablety 30 mg a 40 mg nejsou vhodné k použití u pediatrických pacientů. Nedoporučuje se podávat mladším než 6 let. *Starší pacienti:* při věku nad 70 let je doporučená počáteční dávka 5 mg. *Porucha funkce ledvin:* při mírné a středně těžké poruše funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. Při středně závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučená počáteční dávka 5 mg. Dávka 30 mg nebo 40 mg je při středně závažné poruše funkce ledvin kontraindikována. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je podávání přípravku kontraindikováno. *Porucha funkce jater:* u pacientů s Child-Pughovým skóre 8 a 9 bylo pozorováno zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater. *Rasa:* doporučovaná počáteční dávka u pacientů s asijskými předky je 5 mg, dávka 30 a 40 mg je u těchto pacientů kontraindikována. *Genetický polymorfismus:* u pacientů se specifickými typy polymorfismu mohou vést k vyšší expozici rosuvastatinu, s takovými známými typy polymorfismu se doporučuje podávat nižší denní dávku. *Predispozice k myopatii:* doporučovaná počáteční dávka je 5 mg. Dávka 30 a 40 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikována. *Současná léčba:* rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny, riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je rosuvastatin podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce s těmito transportními proteiny. V případech, kdy je současná léčba těmito přípravky s rosuvastatinem nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika současně léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu. *Podání:* perorální, kdykoliv v průběhu dne, s nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoliv pomocnou látku, aktivní onemocnění jater včetně nevysvětleného přetrvávajícího zvýšení jaterních transamináz, zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy, závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), myopatie, souběžná léčba kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir nebo cyklosporinem, těhotenství, kojení, ženy ve fertilním věku bez účinné kontracepce. Dávka 30 mg a 40 mg je kontraindikována u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze (např. při středně závažné poruše funkce ledvin, hypofunkci štítné žlázy, osobní či rodinné anamnéze dědičných muskulárních poruch, anamnéze muskulární toxicity po inhibitech HMG-CoA reduktázy nebo fibrátech, nadměrnému požívání alkoholu, při riziku vzestupu plazmatických hladin, asijském původu, souběžné léčbě s fibráty). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** při léčbě dávkou 30 mg nebo 40 mg je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol. Při podávání rosuvastatinu ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní svalstvo. Nepí možné vyloučit farmakodynamickou interakci a je třeba opatrnost při současném použití s ezetimibem. V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenienie. Jestliže jsou hodnoty kreatininkinázy (CK) významně zvýšené (nad 5× ULN), léčba se nemá zahajovat. Rosuvastatin podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze. U těchto pacientů se má zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem a doporučuje se jejich klinické monitorování. Pacienti mají okamžitě hlásit nevysvětlitelné bolesti svalů nebo svalovou slabost a křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností a horečkou. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu CK. Přípravek Rosucard se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, lze zvážit současné podávání pod pečlivým lékařským dohledem. Rosuvastatin se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rhabdomyolýzy. U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Před začátkem a tři měsíce po nasazení léčby se doporučuje provést jaterní testy. U asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice. Současně užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatinu. Terapie statiny musí být přerušena při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění. U některých pacientů s rizikem vzniku diabetu mohou statiny vyvolat hyperglykémii vyžadující diabetologickou péči. Toto riziko nepřevyšuje nad prospěchem léčby statiny (redukcí KV rizika) a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Riziková pacienta mají být klinicky a biochemicky monitorována v souladu s národními doporučeními. V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10× ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě. Osahuje monohydrát laktózy. **Interakce:** rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Současné podávání s cyklosporinem vede ke zvýšení plazmatické koncentrace rosuvastatinu (rosuvastatin je kontraindikován u pacientů současně se léčených cyklosporinem); inhibitory proteázy mohou značně zvýšit expozici rosuvastatinu; při současném užití s gemfibrozilem, fenofibrátem, dalšími fibráty a při dávkách niacinu je zvýšené riziko vzniku myopatie; dávka 40 mg je kontraindikována při současném užívání fibrátu; interakce s ezetimibem nelze vyloučit; podávání s antacidou vede k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu; erythromycin vede ke snížení hladiny rosuvastatinu; tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, což zvyšuje riziko akumulace

rosuvastatinu, v některých případech vedlo souběžné užívání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze; pokud je nutné současně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno; vliv současně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu z publikovaných klinických studií je uveden v Tabulce 1 v SPC přípravku; při užívání s antagonisty vitamínu K může dojít ke zvýšení protrombinového času – vhodná je monitorace INR; při podávání s perorálními kontraceptivy/substituční hormonální léčbou může dojít ke zvýšení hladin koncentrací těchto kontraceptiv, při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny se může zvyšovat riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy, léčba rosuvastatinem se musí vysadit po dobu léčby kyselinou fusidovou. **Fertilita, těhotenství a kojení:** rosuvastatin je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení. Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody. **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:* diabetes mellitus, bolesti hlavy, závratě, zácpa, nauzea, bolesti břicha, myalgie, astenie. Při podávání rosuvastatinu byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách nad 20 mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, tj. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez akutního selhání ledvin. **Velikost balení:** Rosucard 10 mg, Rosucard 20 mg a Rosucard 40 mg: 28, 30, 84 a 90 potahovaných tablet; Rosucard 15 mg a Rosucard 30 mg: 28 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** při teplotě do 25 °C v původním obalu (ochrana před světlem a vlhkostí). **Registrační čísla:** Rosucard 10 mg: 31/168/10-C, Rosucard 15 mg: 31/464/20-C, Rosucard 20 mg: 31/169/10-C, Rosucard 30 mg: 31/465/20-C, Rosucard 40 mg: 31/170/10-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** *Rosucard 10 mg, 20 mg a 40 mg:* 12. 5. 2023. *Rosucard 15 mg a 30 mg:* 2.11.2023. **Výdej:** přípravky jsou vázány na lékařský předpis a jsou plně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku 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 TORVACARD NEO

Léčivá látka: 1 potahovaná tableta obsahuje 10, 20, 30, 40, 60 nebo 80 mg atorvastatinu (jako trihydrát vápenaté soli atorvastatinu). **Indikace:** jako doplněk k dietě ke snížení zvýšené hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteinu B a hladiny triacylglycerolů u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 10 let a starších s primární hypercholesterolemií včetně familiární hypercholesterolemie (heterozygotní forma) nebo se smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií (odpovídající typu IIa nebo typu IIb podle Fredricksona), pokud dieta a jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná. Ke snížení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u dospělých s homozygotní familiární hypercholesterolemií, jako přídatná léčba k další hypolipidemické terapii (jako je LDL aferéza) nebo v případech, když tyto léčebné metody nejsou dostupné. Prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s předpokládaným vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody, jako doplněk při úpravách dalších rizikových faktorů. **Dávkování:** individuálně, obvykle zahajujeme 10 mg 1x denně, maximální dávka 80 mg 1x denně. *Porucha funkce jater:* s opatrností, kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. *Pediatrická populace:* není indikován k léčbě pacientů mladších 10 let. **Způsob podání:** perorálně, denní dávku podat celou najednou. *Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky:* u pacientů užívajících antivirotika albasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir v profylaxi infekce cytomegalovirem souběžně s atorvastatinem nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den. Použití atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem. **Kontraindikace:** kontraindikován u pacientů: s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; s jaterním onemocněním v aktivním stavu nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových aminotransferáz na více než trojnásobek normálních hodnot; v těhotenství, v období kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci; léčených antiviroty glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C. **Zvláštní upozornění:** pokud přetrvává zvýšení hodnot sérových aminotransferáz více než trojnásobně nad horní hranici normálu (ULN), doporučuje se dávku přípravku snížit nebo léčbu ukončit. S opatrností u pacientů, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění. Pro pacienty s hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem v anamnéze není poměr riziko-přínos při užívání atorvastatinu 80 mg zcela jasný a před zahájením léčby má být pečlivě zváženo potenciální riziko hemoragické CMP. Může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgii, myositidu a myopatii, které mohou progredovat. Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie. Atorvastatin je nutné předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Před zahájením léčby statiny je nutné v některých případech změřit hladinu kreatinfosfokinázy (CK). Pacienti musí okamžitě oznámit bolest svalů, křeče nebo slabost, zvláště je-li provázena malátností a horečkou, u pacienta je třeba změřit hladinu CK. Riziko rhabdomyolýzy při užívání atorvastatinu je zvýšené při současném podávání určitých léčivých přípravků, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu. V případě silných inhibitorů CYP3A4 má být zvážena nižší zahajovací dávka atorvastatinu a je doporučeno pečlivé klinické sledování těchto pacientů. Atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny. Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu mellitus mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Obsahuje laktózu. **Interakce:** atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance. Současná léčba inhibitory cytochromu CYP3A4 nebo inhibitory transportních proteinů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko může být zvýšené i při souběžném podání atorvastatinu s dalšími léčivými přípravky, které mohou potencovat myopatii, jako jsou fibráty a ezetimib. Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Při předepisování s kolchicinem je nutno zachovávat opatrnost. Je nutné náležitě sledovat pacienty léčené digoxinem. Současné užívání perorálních kontraceptiv vede ke zvýšení plazmatické koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu. U pacientů užívajících kumarinová antikoagulantia je nutné sledovat protrombinový čas. Další podrobnosti o lékových interakcích jsou uvedeny v SPC přípravku. **Těhotenství a kojení:** ženy ve fertilním věku mají během léčby používat vhodné antikoncepční prostředky. Přípravek je v těhotenství a během kojení kontraindikován. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** má zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** *časté:* nasofaryngitida, alergické reakce, hyperglykemie, bolest hlavy, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, zácpa, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem, myalgie, artralgie, bolest končetin, svalové křeče, otok kloubů, bolesti zad, abnormální jaterní testy, zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi. **Velikost balení:** Torvacard Neo 10 mg, 20 mg, 40 mg: 30 a 90 tbl. Torvacard Neo 30 mg, 60 mg, 80 mg: 30 tbl. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní podmínky. **Registrační číslo:** Torvacard Neo 10 mg: 31/111/15-C; Torvacard Neo 20 mg: 31/112/15-C; Torvacard Neo 30 mg: 31/351/18-C; Torvacard Neo 40 mg: 31/113/15-C; Torvacard Neo 60 mg: 31/353/18-C; Torvacard Neo 80 mg: 31/114/15-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** Torvacard Neo 10 mg, 20 mg, 40 mg a 80 mg: 11. 8. 2023; Torvacard Neo 30 mg a 60 mg: 29. 6. 2023. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.