



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ  
NEMOCNICE V PRAZE**



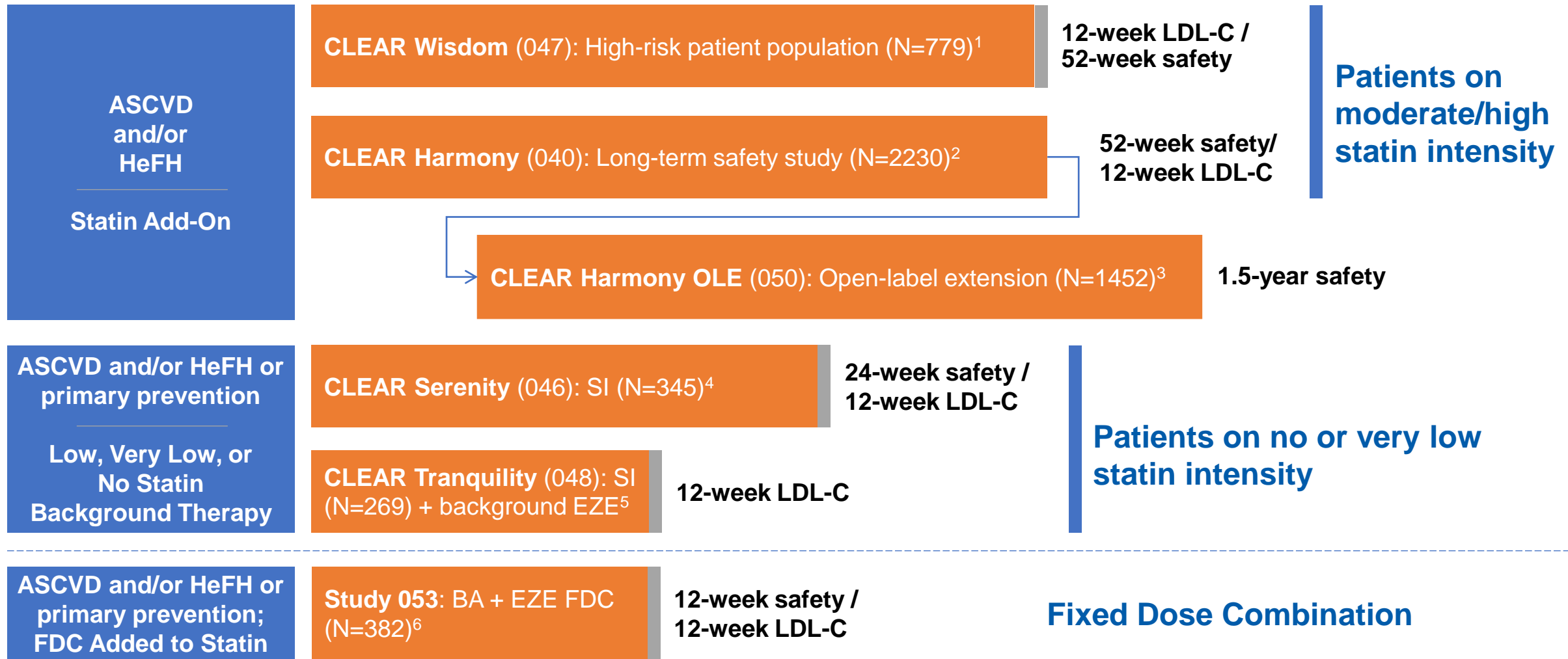
**1. LÉKAŘSKÁ  
FAKULTA**  
Univerzita Karlova

Role k. bempedoové ve snižování  
nejen LDL-C  
Kdy, komu, za jakých podmínek ?

**Michal Vrablík**



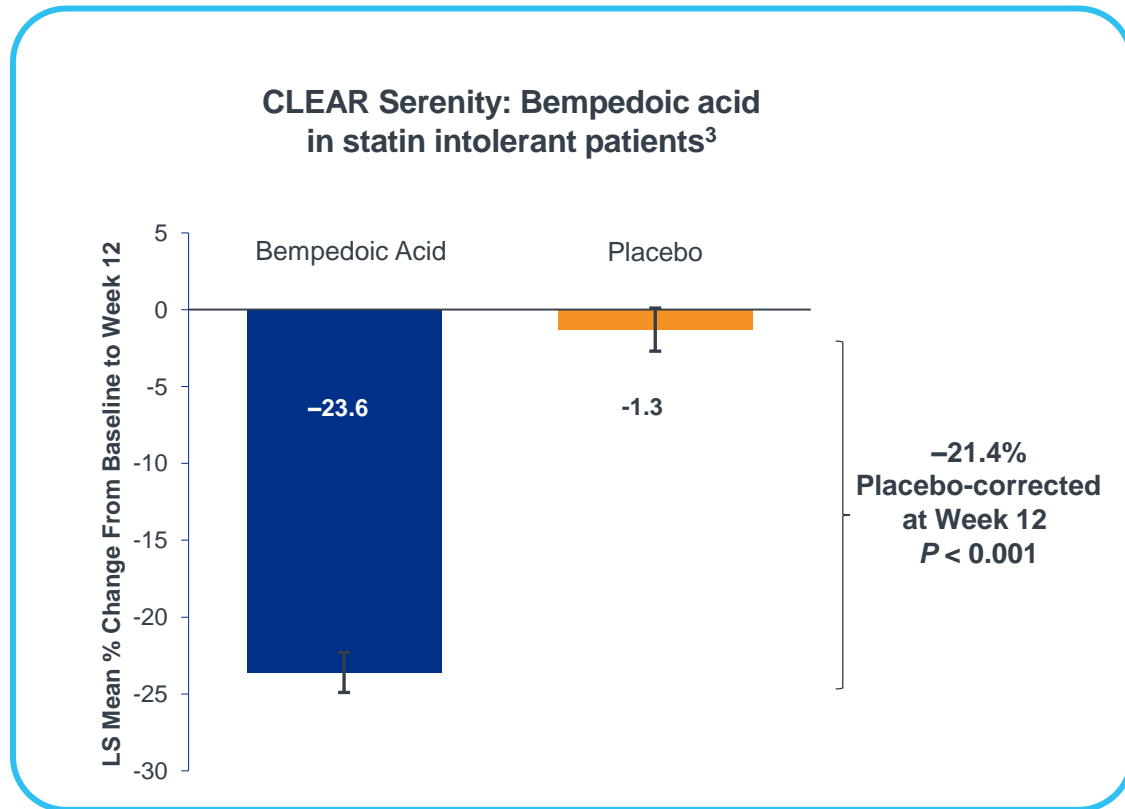
# Účinnost a bezpečnost bembedoové kyseliny objasněna: program CLEAR



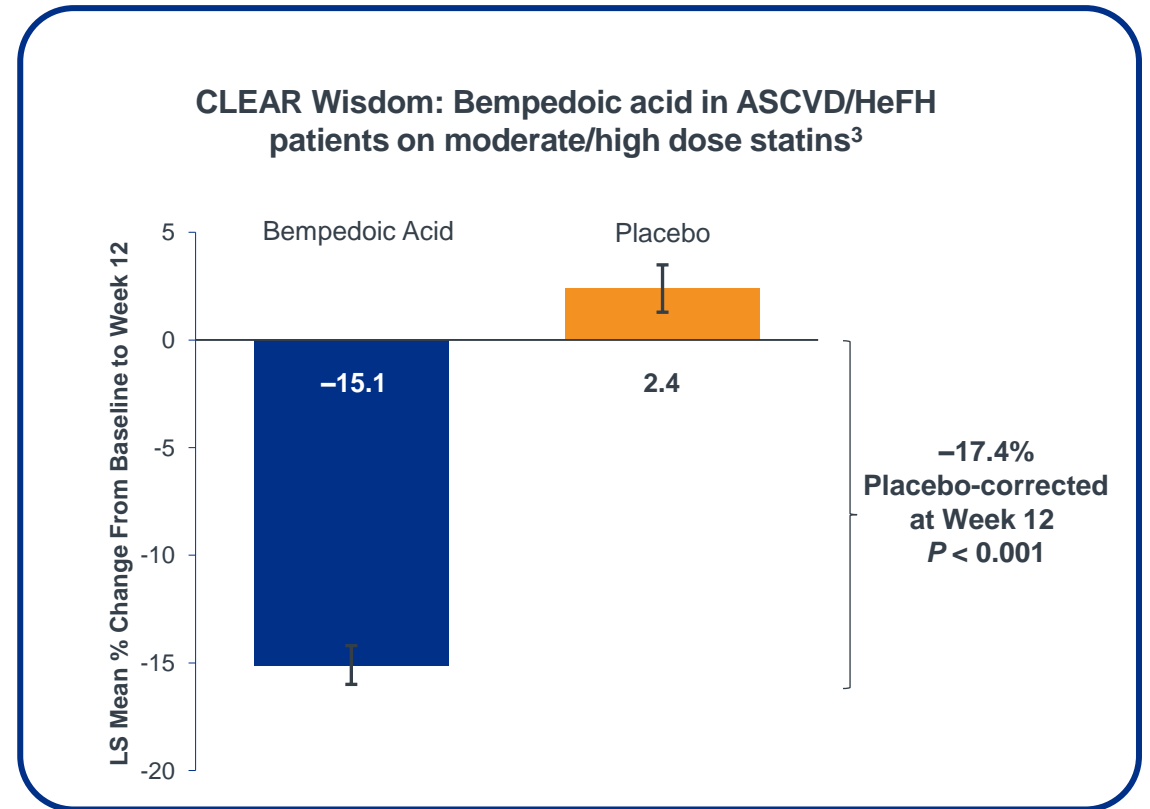
• ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BA = bempedoic acid; EZE = ezetimibe; FDC = fixed-dose combination; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; OLE = open-label extension; SI = statin intolerant.

• 1. Goldberg AC, et al. *JAMA*. 2019;322:1780-1788; 2. Ray KK, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-1032; 3. ClinicalTrials.gov identifier NCT03067441; 4. Laufs U, et al. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662; 5. Ballantyne CM, et al. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203; 6. Ballantyne CM et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

# Bempedoová kyselina a redukce LDL-cholesterolu

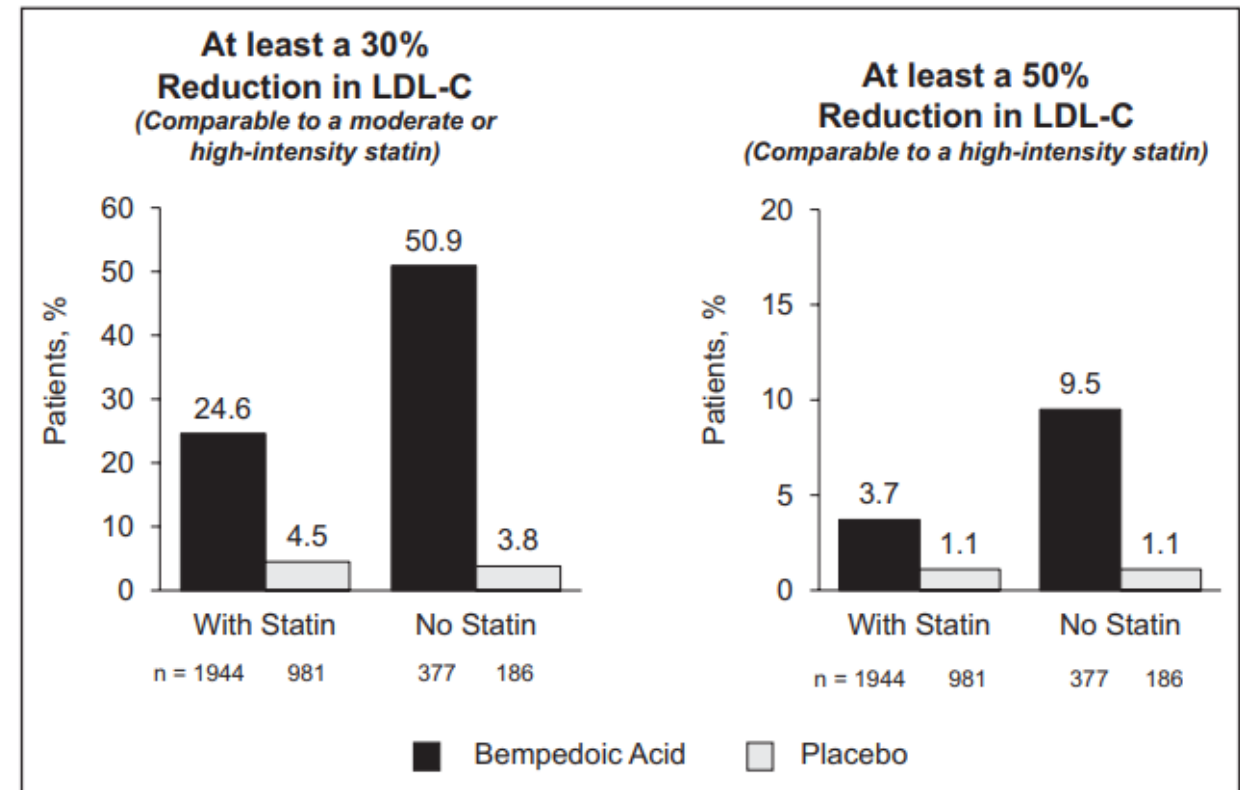
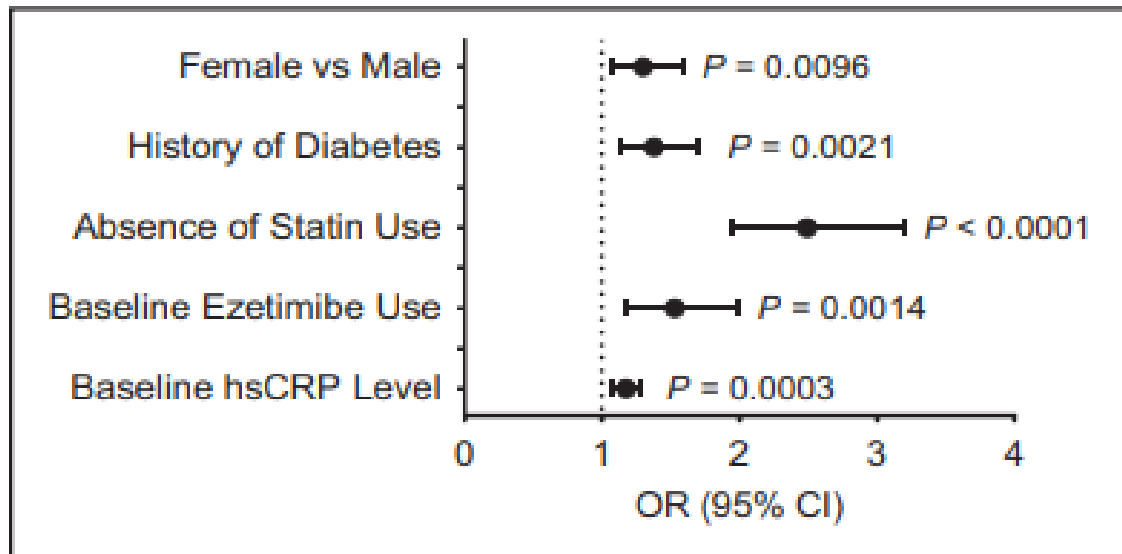


Adapted from Laufs U, et al. J Am Heart Assoc 2019;8:e011662.

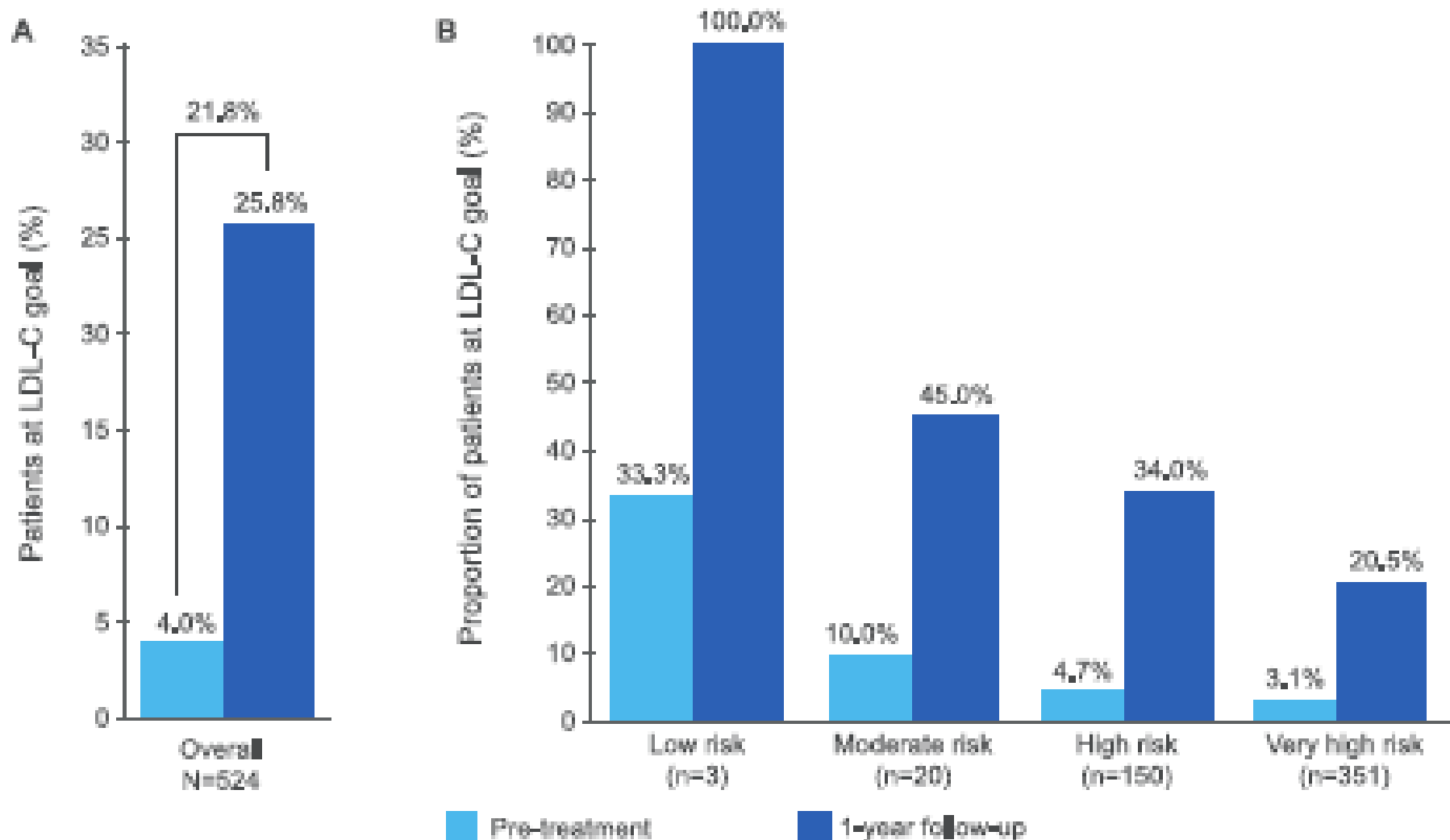


Adapted from Goldberg AC et al. JAMA. 2019;322:1780-1788.

# Bempedová kyselina: nová možnost snížení LDL-C



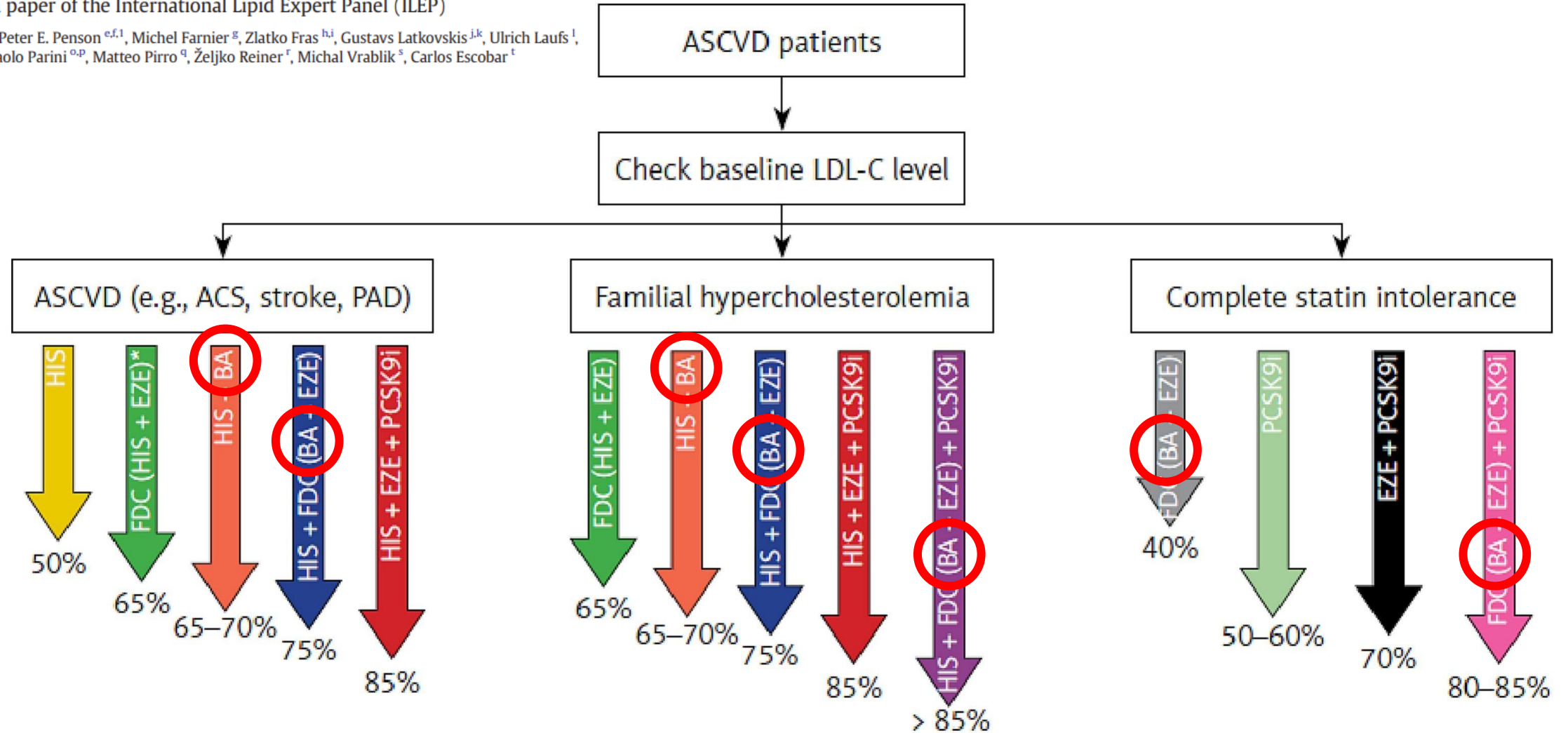
# Roční zkušenost klinické praxe z Německa, studie MILOS



Gouni  
Berthold  
et al. ESC  
2023

Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP)

Maciej Banach <sup>a,b,c,d,e,1</sup>, Peter E. Penson <sup>e,f,1</sup>, Michel Farnier <sup>g</sup>, Zlatko Fras <sup>h,i</sup>, Gustavs Latkovskis <sup>j,k</sup>, Ulrich Laufs <sup>l</sup>, Francesco Paneni <sup>m,n</sup>, Paolo Parini <sup>o,p</sup>, Matteo Pirro <sup>q</sup>, Željko Reiner <sup>r</sup>, Michal Vrablik <sup>s</sup>, Carlos Escobar <sup>t</sup>



# Bempedoová kyselina v praxi

---







Vyvěšeno dne: 6. 10. 2023

## ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), rozhodl ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39f, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

### DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH

Zielstattstrasse 48, 813 79 München

Spolková republika Německo

*zastoupenou:*

Zentiva, k.s.

IČ: 49240030

U kabelovny 130, 102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

(dále jen „žadatel“ nebo „DAIICHI“)

### Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

*Zastoupena:*

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

### Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

*Zastoupena:*

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

### RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovicá 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:*

## L: INT, KAR, DIA, GER

**P:** Kyselina bempedoová je hrazena jako add-on terapie k samotnému ezetimibu u nemocných adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě samotným ezetimibem, pokud tato léčba nevede k dosažení hodnot LDL-cholesterolu alespoň **2,6 mmol/l** v případě pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku nebo alespoň **1,8 mmol/l** u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, v případě intolerance nebo kontraindikace statinu, v případě nevhodnosti léčby PCSK9 inhibitory a současně inkusiranu z důvodu jejich intolerance, kontraindikace nebo nesplnění úhradových podmínek.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4-násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Úhrada kyseliny bempedoové je ukončena při prokazatelné nespolečnosti pacienta

# Komu bude bempedoová kyselina hrazena ?

- Pacient netolerující statin nebo s KI statinu
  - Dokumentace musí obsahovat informaci o intoleranci 2 statinů
  - Tyto statiny musí být v historii pacienta také předepsány a vyzvednuty z lékárny
- Ve vysokém nebo velmi vysokém riziku léčený ezetimibem
  - S hladinou LDL-C nad 2, 6 nebo 1, 8 mmol/l
  - Riziko je nutné určit a zaznamenat v dokumentaci
- Je možné v léčbě pokračovat fixní kombinací
- BK není hrazena u pacientů tolerujících statin
- Nesplňující podmínky pro anti PCSK9 terapie

Tabulka 1 – Kategorie pacientů a riziko KVO

Kategorie pacientů	Podskupiny	Kategorie rizika	Riziko KVO a odhadovaný přínos léčby
<b>Zdánlivě zdravé osoby</b>			
Osoby bez prokázaného ASKVO, bez diabetu, CKD, FH	< 50 let	Nízké až vysoké riziko	Stanovit 10leté riziko KVO (SCORE2), celoživotní riziko a přínos z léčby RF, iniciovat komunikaci o riziku KVO a přínosu z léčby.
	50–69 let	Nízké až velmi vysoké riziko	Stanovit 10leté riziko KVO (SCORE2), celoživotní riziko a přínos z léčby RF, iniciovat komunikaci o riziku KVO a přínosu z léčby.
	≥ 70 let	Nízké až velmi vysoké riziko	Stanovit 10leté riziko KVO (SCORE2), celoživotní riziko a přínos z léčby RF, iniciovat komunikaci o riziku KVO a přínosu z léčby.
<b>Pacienti s CKD</b>			
CKD bez diabetu nebo ASKVO	Středně závažné CKD - eGFR 30–44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> a ACR < 30 mg/g <i>nebo</i> - eGFR 45–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> a ACR 30–300 mg/g <i>nebo</i> - eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> a ACR ≥ 30 mg/g	Vysoké riziko	
	Závažné CKD - eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <i>nebo</i> eGFR 30–44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> a ACR ≥ 30 mg/g	Velmi vysoké riziko	
<b>Familiární hypercholesterolemie</b>			
Významně zvýšené hodnoty cholesterolu		Vysoké riziko	
<b>Pacienti s DM 2. typu</b>			
Diabetici 1. typu ve věku nad 40 let mohou být klasifikováni podle stejných kritérií.	Pacienti s dobře kompenzovaným DM krátkého trvání (< 10 let), bez známek orgánového poškození a bez dalších RF KVO	Střední riziko	
	Pacienti s DM bez ASKVO nebo závažného orgánového poškození	Vysoké riziko	Stanovit 10leté reziduální riziko KVO. Zohlednit celoživotní 10leté riziko KVO a odhadovaný profit z léčby.
	Pacienti s DM a prokázaným ASKVO nebo se závažným orgánovým poškozením - eGFR < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> bez ohledu na albuminurii - eGFR 45–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> a ACR 30–300 mg/g - proteinurie (ACR > 300 mg/g) - mikrovaskulární postižení ve 3 různých oblastech (např. mikroalbuminurie + retinopatie + neuropatie)	Velmi vysoké riziko	Stanovit 10leté reziduální riziko KVO. Zohlednit celoživotní 10leté riziko KVO a odhadovaný profit z léčby.
<b>Pacienti s prokázaným ASKVO</b>			
- <i>Klinická manifestace ASKVO:</i> proběhlý IM, AKS, koronární revaskularizace a další revaskularizační výkony na jiných tepnách, CMP a TIA, aneurysma aorty, ICHDK - <i>Jednoznačný průkaz AS KVO pomocí zobrazovacích metod:</i> významné pláty na SKG nebo CTA nebo při UZ vyšetření karotických tepen; nezahrnuje tloušťku intimy-medie karotických tepen.		Velmi vysoké riziko	Stanovit 10leté reziduální riziko KVO. Zohlednit celoživotní 10leté riziko KVO a odhadovaný profit z léčby.

# Bempedoová kyselina v praxi



## **ESPRESSO**

Klasické, krátké, jednoduše silné.  
Nápoj pro opravdové milovníky  
kávy.

Reimbursement t (with VAT)	Patient's (with VAT) co-payment
<b>1 158,71</b>	<b>100,80</b>
<b>1 277,01</b>	<b>100,80</b>

Cena denní dávky:

NILEMDO: 42,- Kč

NUSTENDI: 46,- Kč

# Pacientka \*1963, HT, DLP, DM2

typické myalgie po simva, atorva, rosuva, fluva

## • **Výsledky z 18/12/2023 při monoterapii EZE**

- Chol: 5,51 mmol/l [2,90..5,20], TAG: 3,24 mmol/l [0,45..1,70], HDL-chol: 0,96 mmol/l [1,20..2,70], Cholesterol LDL-výpočet: 3,09 mmol/l [1,20..3,00], Index aterogenity: 4,7 1 [0,0..3,0], non-HDL-výpočet: 4,6 mmol/l [0,0..3,8], Apo B: 1,37 g/l [0,50..1,00]
- Glykemie: 6,3 mmol/l [3,9..5, ), Glyk.HbA1c: 47,0 mmol/mol [20,0..42,0]

## • **Výsledky z 4/3/2024 při Nustendi**

- Chol: 3,90 mmol/l [2,90..5,20]
- TAG: 1,96 mmol/l [0,45..1,70],
- HDL-chol: 1,15 mmol/l [1,00..2,00],
- Cholesterol LDL-výpočet: 1,87 mmol/l [1,20..3,00],
- non-HDL-výpočet: 2,8 mmol/l [0,0..3,8]
- Apo B: 0,73 g/l [0,50..1,00]
- Glykemie: 5,9 mmol/l [3,9..5,6), Glyk.HbA1c: 44,0 mmol/mol

### Pacient netolerující statin nebo s KI statinu

- Dokumentace musí obsahovat informaci o intoleranci 2 statinů
- Tyto statiny musí být v historii pacienta také předepsány a vyzvednuty z lékárny

### Ve vysokém nebo velmi vysokém riziku léčený ezetimibem

- S hladinou LDL-C nad 2,6 nebo 1,8 mmol/l
- Riziko je nutné určit a zaznamenat v dokumentaci

### Je možné v léčbě pokračovat fixní kombinací

### BK není hrazena u pacientů tolerujících statin

### Nesplňující podmínky pro anti PCSK9 terapie

Pacientka  
\*1958, DLP  
dyspepsie,  
myalgie,  
nespecifické  
obtíže po lova  
simva, atorva,  
rosuva, fluva

- Výsledky z 03/11/23
- Lipidy:
- Chol: 10,87 mmol/l  
[2,90..5,20],
- TAG: 4,03 mmol/l  
[0,45..1,70],
- HDL-chol: 1,20 mmol/l  
[1,20..2,70],
- Cholesterol LDL:7, 64  
mmol/l [0,00..3,00],

- Pacient netolerující statin nebo s KI  
statinu
  - Dokumentace musí obsahovat  
informaci o intoleranci 2 statinů
  - Tyto statiny musí být v historii  
pacienta také předepsány a  
vzvednuty z lékárny
- Ve vysokém nebo velmi vysokém riziku  
lčený ezetimibem
  - S hladinou LDL-C nad 2, 6 nebo 1,  
8 mmol/l
  - Riziko je nutné určit a  
zaznamenat v dokumentaci
- Je možné v léčbě pokračovat fixní  
kombinací
- BK není hrazena u pacientů tolerujících  
statin
- Nesplňující podmínky pro anti PCSK9  
terapie



# Pacientka \*1963, HT, DLP

dyspepsie po simva, defluvium capillitii po atorva, rosuva, myalgie po fluva

- **Výsledky z 30/11/23: při EZE**
- Chol: 6,17 mmol/l [2,90..5,20],
- TAG: 1,93 mmol/l [0,45..1,70],
- HDL-chol: 1,88 mmol/l [1,00..2,00],
- Cholesterol LDL-výpočet: 3,42 mmol/l [1,20..3,00],
- Apo B: 1,37 g/l [0,50..1,00]
- **Výsledky z 29/2/2024 při Nustendi**
- Chol: 5,00 mmol/l [2,90..5,20],
- TAG: 1,77 mmol/l [0,45..1,70],
- HDL-chol: 1,79 mmol/l [1,20..2,70],
- Cholesterol LDL-výpočet: 2,4 mmol/l [1,20..3,00],

Pacient netolerující statin nebo s KI statinu

- Dokumentace musí obsahovat informaci o intoleranci 2 statinů
- Tyto statiny musí být v historii pacienta také předepsány a vyzvednuty z lékárny

Ve vysokém nebo velmi vysokém riziku léčený ezetimibem

- S hladinou LDL-C nad 2,6 nebo 1,8 mmol/l
- Riziko je nutné určit a zaznamenat v dokumentaci

Je možné v léčbě pokračovat fixní kombinací

BK není hrazena u pacientů tolerujících statin

Nesplňující podmínky pro anti PCSK9 terapie

# Pacientka \*1945, po EAC ACI I.dx.

Intolerance všech statinů i v alternativním dávkování (exantém, dyspepsie, myalgie)

Výsledky z 25/09/2021

Chol: 6,58 mmol/l [2,90..5,20], TAG: 2,37 mmol/l [0,45..1,70], HDL-chol: 1,76 mmol/l [1,20..2,70], Cholesterol LDL-výpočet: 3,75 mmol/l [1,20..3,00], Apo B: 1,21 g/l [0,50..1,00]

- Výsledky z 28/02/22: Duplexní sonografické vyšetření tepen zásobujících mozek
- Společné karotidy mají obvyklý průsvit a průběh. Vpravo uspokojivý stav po EAC neointima cca 0,9-1,0 mm, bez hyperechogenního lemu, vlevo IMT 1,1-1,2 mm. Vmax vpravo 0,3 m/s, vlevo 0,5 m/s.
- Bifurkace vpravo s pláty 2-2,5 mm, bez významné stenózy, proudění není urychlené (0,4 m/s) a jen s drobnými turbulencemi. Odstupující cévy jsou bez významných stenóz, Vmax do 0,5 m/s.
- Bifurkace vlevo s cirkulárními kalcifikovanými AS změnami, v části přináležející ACE až tvoří labyrint, kterým nicméně krev protéká bez význačných turbulencí a bez urychlení nad 0,5 m/s. ACI je sice také postižena pláty do 3,5 mm, lumen je však dostatečně široké a rychlosti opět do 0,5 m/s. I zde jsou přehledné úseky vnitřních i vnějších karotid bez významných stenóz jen s hemodynamicky nevýznamnými AS změnami a turbulencemi. Zde je i horší vyšetřitelnost.
- Vertebrální tepny mají ortográdní proudění, vpravo šíře 2,9, Vmax do 0,25 m/s, vlevo 3,2 s Vmax do 0,3 m/s.
- **Závěr: Uspokojivý stav po EAC I. dx. Hemodynamicky významné AS změny vlevo na bulbu i odstupujících cévách. Výraznější na ACE I. sin., na ACI I. sin. nepřekračuje opticky ani v nejužším místě zúžení 70%, nicméně neurychlené proudění pro významnou stenózu nesvědčí.**

Pacient netolerující statin nebo s KI statinu

- Dokumentace musí obsahovat informaci o intoleranci 2 statinů
- Tyto statiny musí být v historii pacienta také předepsány a vyzvednuty z lékárny

Ve vysokém nebo velmi vysokém riziku léčený ezetimibem

- S hladinou LDL-C nad 2,6 nebo 1,8 mmol/l
- Riziko je nutné určit a zaznamenat v dokumentaci

Je možné v léčbě pokračovat fixní kombinací

BK není hrazena u pacientů tolerujících statin

Nesplňující podmínky pro anti PCSK9 terapie

# Kdy a komu kyselinu bempedoovou ?

Velmi vysoké riziko a LDL-C nad cílovou hodnotou

- Manifestní ASKVO
- Familiární hypercholesterolemie

Maximální efekt u statin intolerantních

- Redukce LDL-C až o 40 %
- Zejména v kombinaci s ezetimibem
- Výhoda FDC

Aditivní pokles LDL-C o 22 % u pacientů léčených statinem



## 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 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>), 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: 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.

## Zkrácená informace o léčivém přípravku EZEN

**LÉČIVÁ LÁTKA:** ezetimibum 10 mg v 1 tabletě.

**INDIKACE:** přípravek Ezen podávaný spolu s inhibítorem reduktázy HMG-CoA (statinem) je indikován jako doplňující terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemíí, 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) hypercholesterolemíí, 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 hypercholesterolemíí. Pacienti mohou dostávat také doplňující terapii (např. LDL aferézu). Přípravek Ezen je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s homozygotní familiární sitosterolemíí.

**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  $\geq 2$  hodiny před nebo  $\geq 4$  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 žlučníku. 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.