

# Přínos kyseliny bempedoové pro pacienta s diabetem i prediabetem

6. 5. 2024

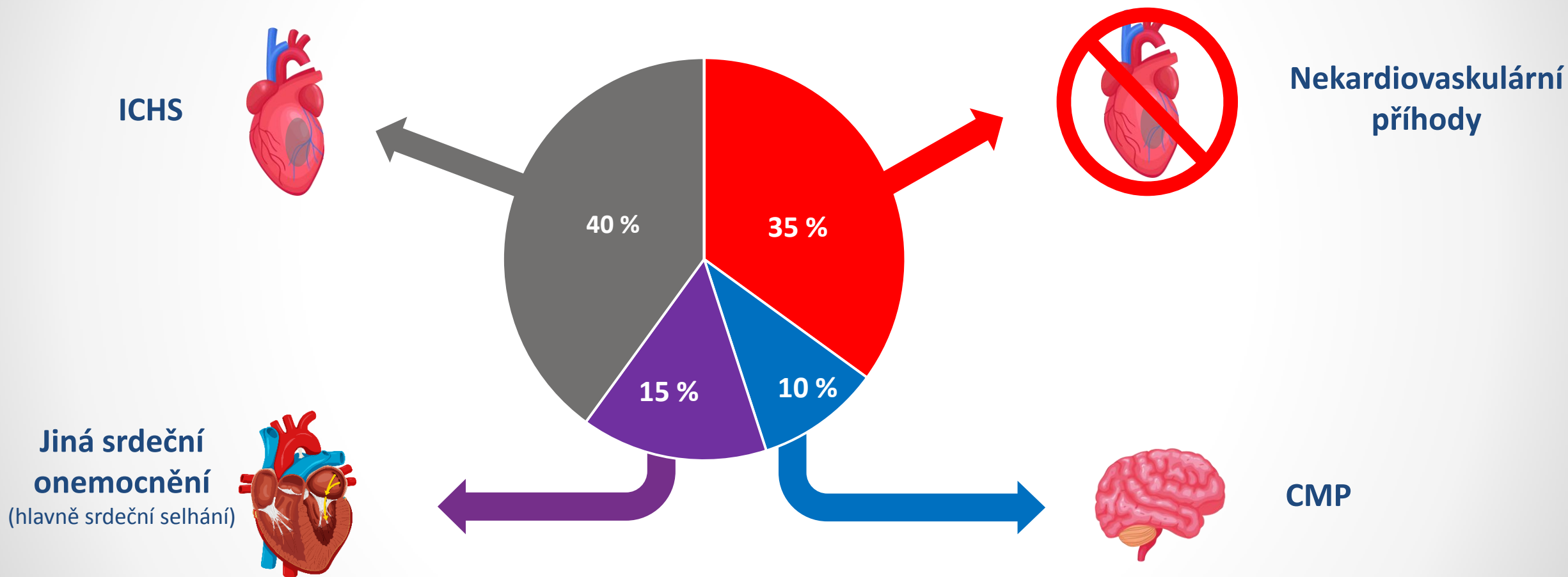
**Jan Škrha jr.**

3. interní klinika 1. LF UK a VFN

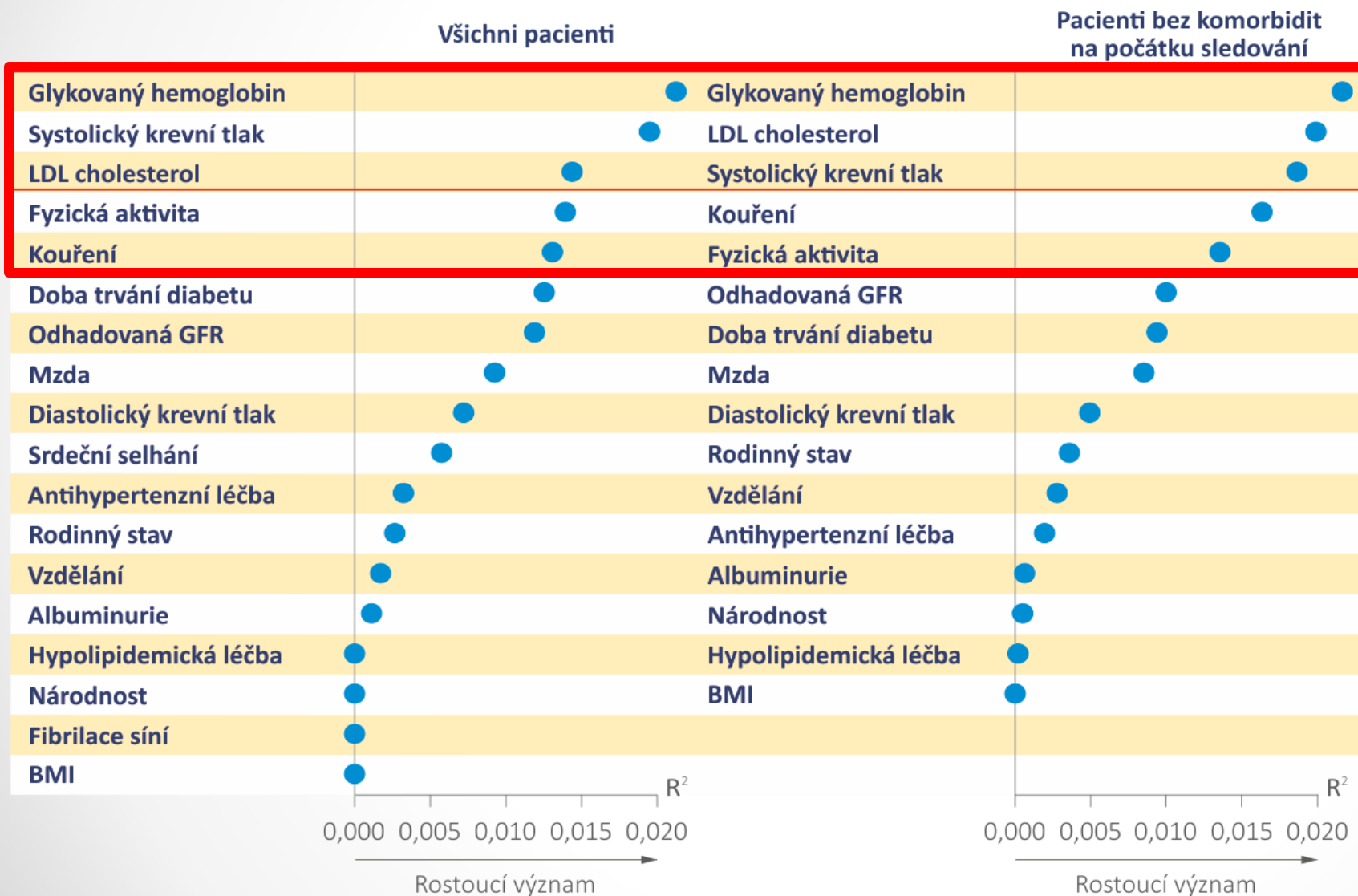
Určeno pro odbornou veřejnost.



# Příčina úmrtí u pacientů s diabetem



# Hlavní rizikové faktory KV onemocnění



# Jaké je kardiovaskulární riziko pacientů s DM?

<b>Very high CV risk</b>	Patients with T2DM with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinically established ASCVD or</li> <li>• Severe TOD or</li> <li>• 10-year CVD risk <math>\geq 20\%</math> using SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>High CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-year CVD risk 10 to <math>&lt; 20\%</math> using SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Moderate CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-year CVD risk 5 to <math>&lt; 10\%</math> using SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Low CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-year CVD risk <math>&lt; 5\%</math> using SCORE2-Diabetes</li> </ul>

© ESC 2023



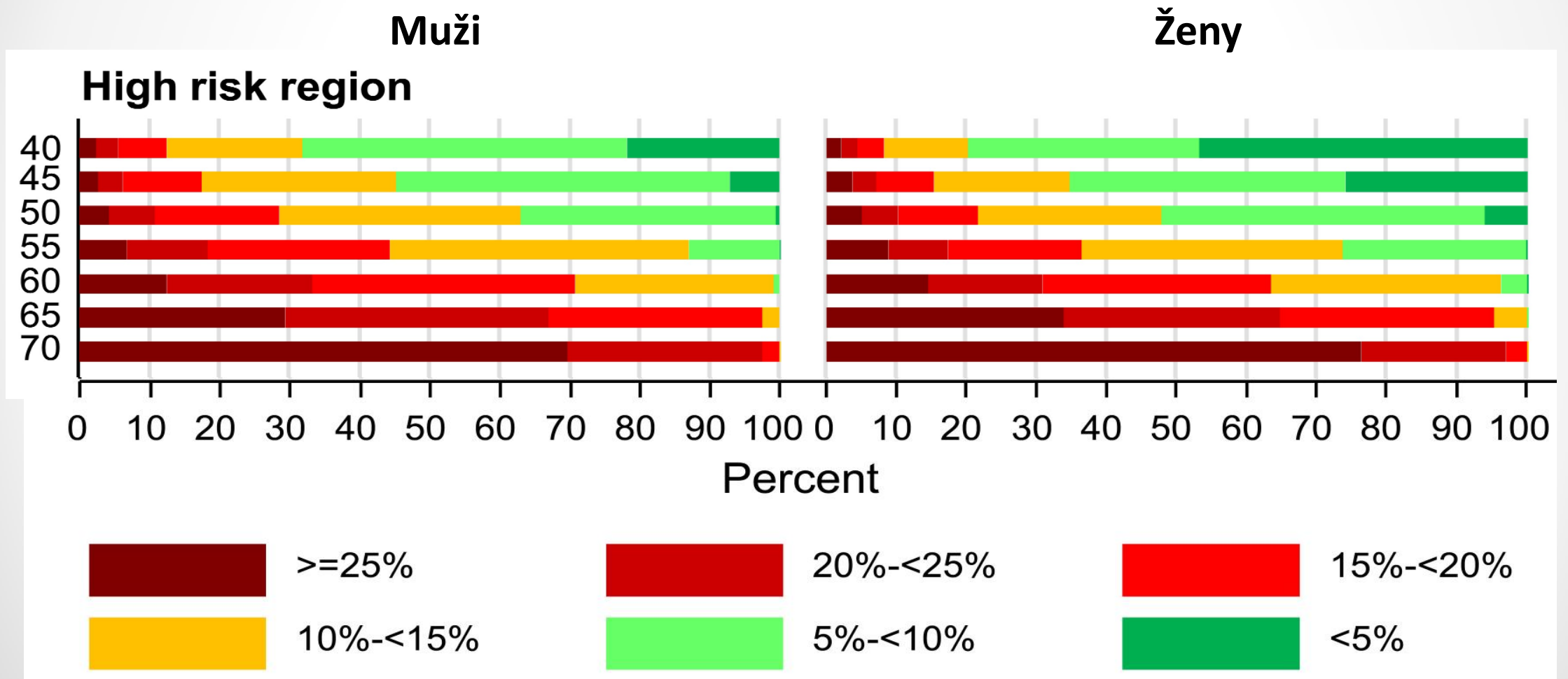
# SCORE2-Diabetes

## Zohledněné faktory

- systolický TK
- celkový cholesterol
- HDL cholesterol
- nikotinismus
- věk při dg. DM
- HbA<sub>1c</sub>
- eGFR

Cluster	Countries
Low risk countries	Belgium, Denmark, France, Israel, Luxembourg, Norway, Spain, Switzerland, the Netherlands, and the UK
Moderate risk countries	Austria, Cyprus, Finland, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Italy, Malta, Portugal, Republic of San Marino, Slovenia, and Sweden
High risk countries	Albania, Bosnia and Herzegovina, Croatia, Czech Republic, Estonia, Hungary, Kazakhstan, Poland, Slovakia, and Turkey
Very high risk countries	Algeria, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Egypt, Georgia, Kyrgyzstan, Latvia, Lebanon, Libya, Lithuania, Montenegro, Morocco, Republic of Moldova, Romania, Russian Federation, Serbia, Syria, The Former Yugoslav Republic (North Macedonia), Tunisia, Ukraine, and Uzbekistan

# SCORE2-Diabetes



SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023

# Cílové koncentrace LDL-cholesterolu u diabetu

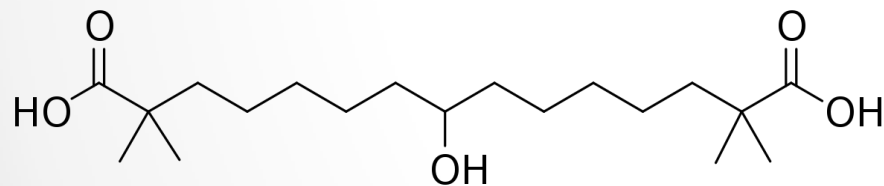
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>Lipid targets</b>		
In patients with T2DM at moderate CV risk, an LDL-C target of <b>&lt;2.6 mmol/L (&lt;100 mg/dL)</b> is recommended. <sup>248,249</sup>	<b>I</b>	<b>A</b>
In patients with T2DM at high CV risk, an LDL-C target of <b>&lt;1.8 mmol/L (&lt;70 mg/dL)</b> and LDL-C reduction of at least 50% is recommended. <sup>248,249</sup>	<b>I</b>	<b>A</b>
In patients with T2DM at very high CV risk, an LDL-C target of <b>&lt;1.4 mmol/L (&lt;55 mg/dL)</b> and LDL-C reduction of at least 50% is recommended. <sup>248,249</sup>	<b>I</b>	<b>B</b>
In patients with T2DM, a secondary goal of a non-HDL-C target of <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) in very high CV risk patients and <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) in high CV risk patients is recommended. <sup>283–285</sup>	<b>I</b>	<b>B</b>



# Jak léčit LDL-cholesterol?

Máme i jiné možnosti?

## Kyselina bempedoová



### Lipid-lowering treatment

**Statins** are recommended as the first-choice LDL-C-lowering treatment in patients with diabetes and above-target LDL-C levels. Administration of statins is defined based on the CV risk profile of the patients and the recommended LDL-C (or non-HDL-C) target levels.<sup>247-249</sup>

I

A

A **PCSK9 inhibitor** is recommended in patients at very high CV risk, with persistently high LDL-C levels above target despite treatment with a maximum tolerated statin dose, in combination with ezetimibe, or in patients with statin intolerance.<sup>267,286</sup>

I

A

If the target LDL-C is not reached with statins, combination therapy with **ezetimibe** is recommended.<sup>259,260</sup>

I

B

If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after re-challenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe should be considered.<sup>287,288</sup>

IIa

B

If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after re-challenge), ezetimibe should be considered.<sup>259,260</sup>

IIa

C

High-dose icosapent ethyl (2 g b.i.d.) may be considered in combination with a statin in patients with hypertriglyceridaemia.<sup>c.274</sup>

IIb

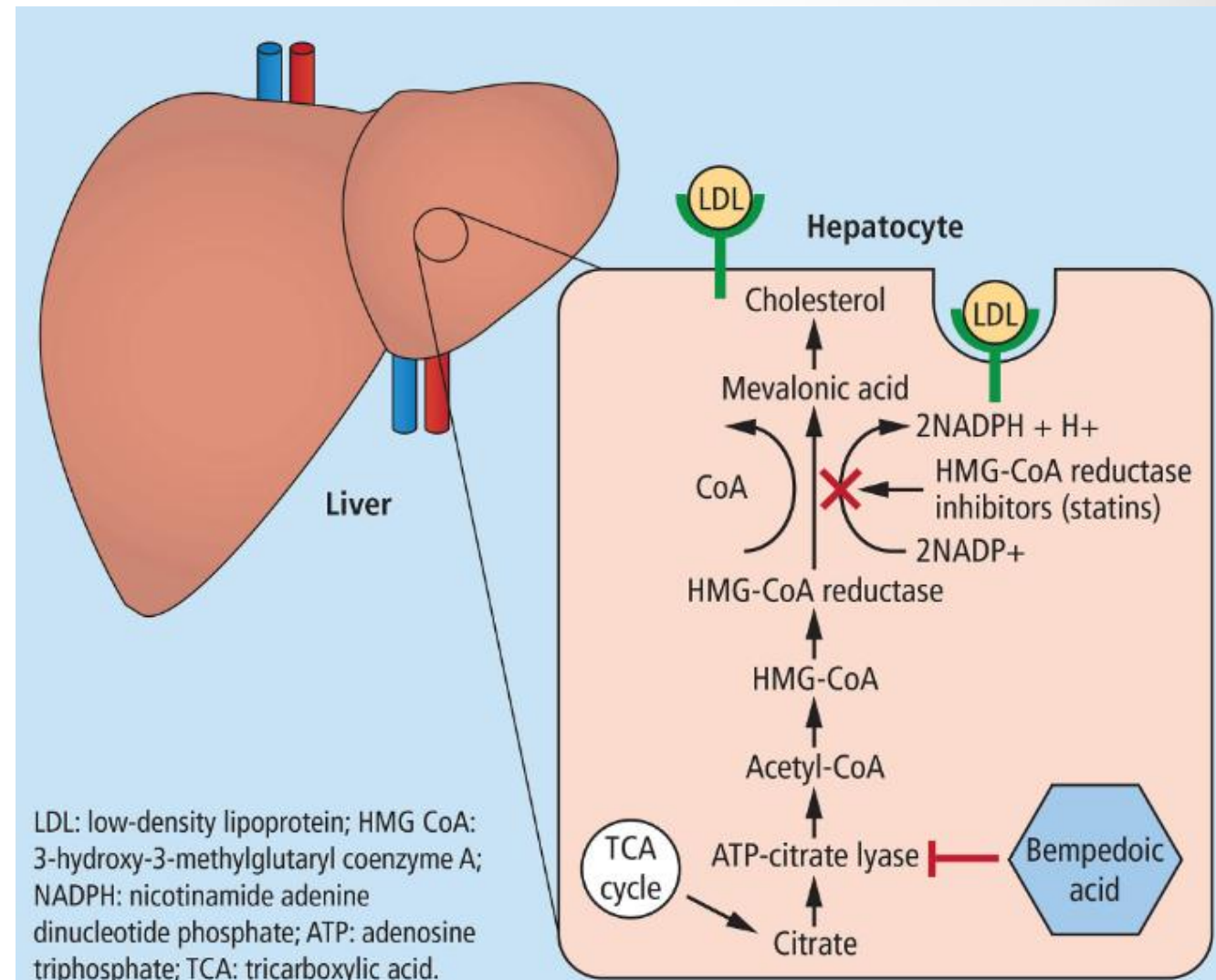
B



# Mechanismus účinku kys. bempedoové

inhibice ATP citrát-lyázy (ATC)

→ pokles endogenní syntézy cholesterolu

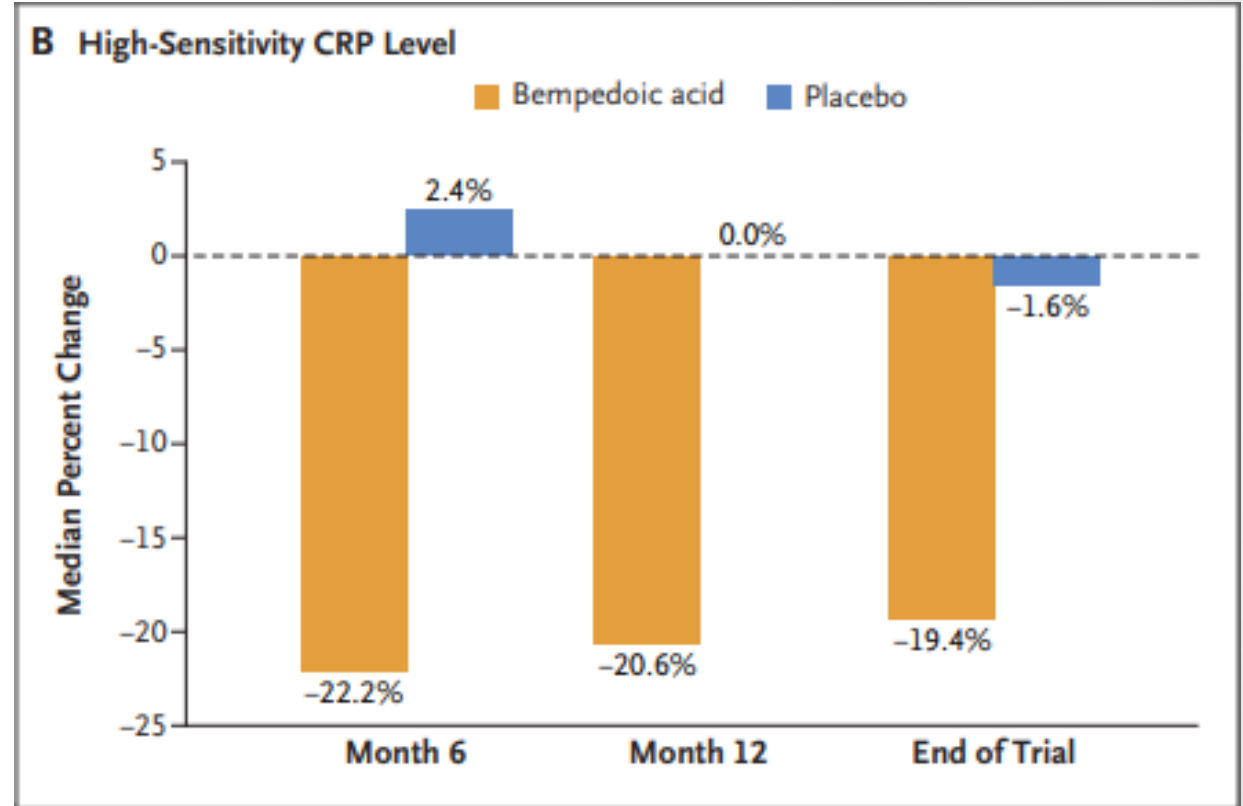
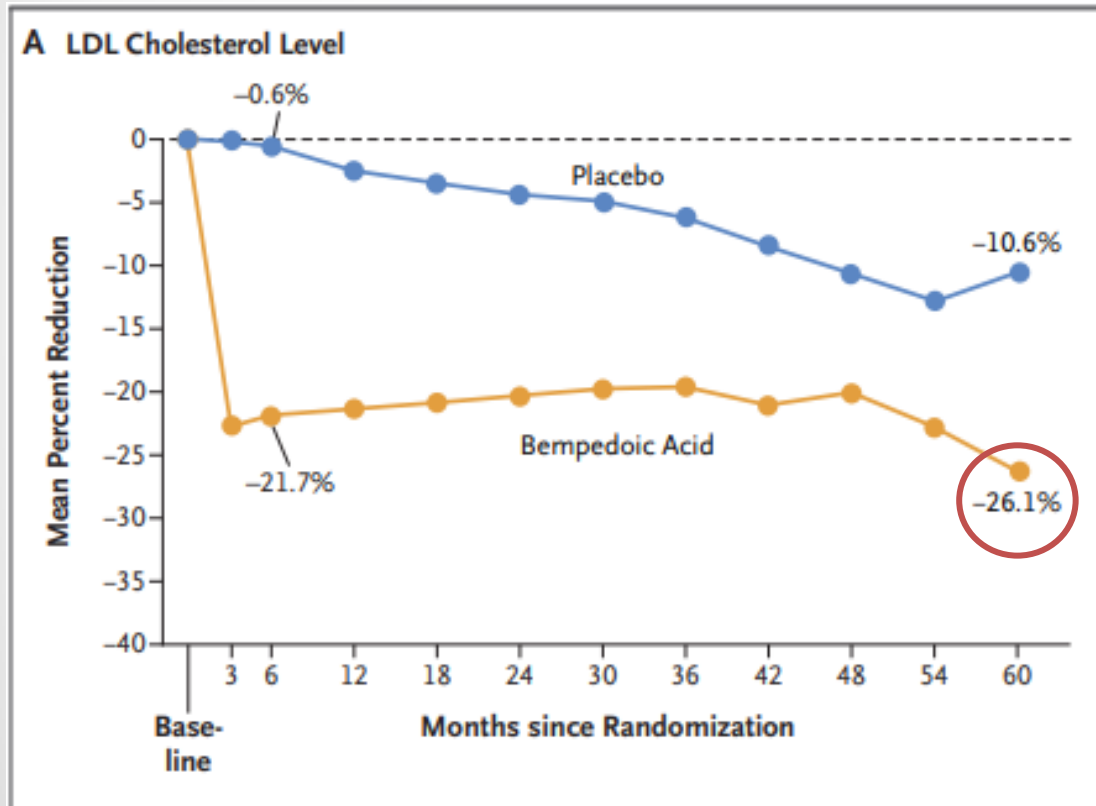


# Studie CLEAR Outcomes - design

---

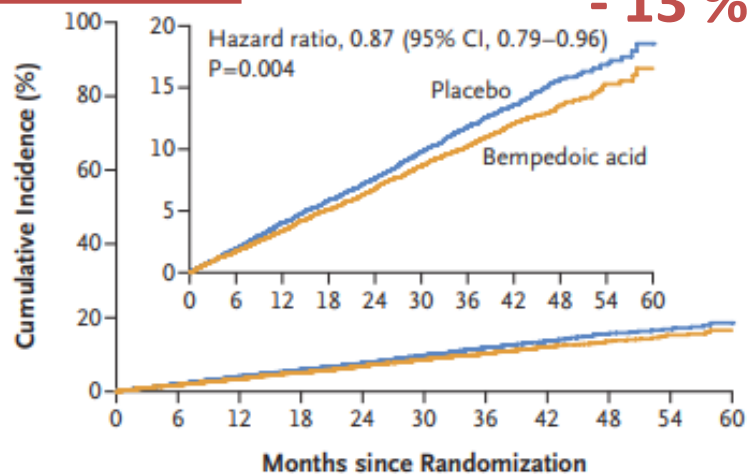
- Pacienti primární i sekundární KV prevence s **vysokým rizikem a intolerancí terapie statiny**
  - ↗ kyselina bempedoová 180 mg denně (6992 osob, 45 % mělo DM)
  - ↘ placebo
- **Primární endpoint:** kompozitní (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP, koronární revaskularizace) u 1620 pacientů
- Předčasné ukončení studie po mediánu 40,6 měsíců po dosažení primárního endpointu

# Studie CLEAR Outcomes - výsledky



**A Four-Component MACE (Primary End Point)**

**- 13 %**

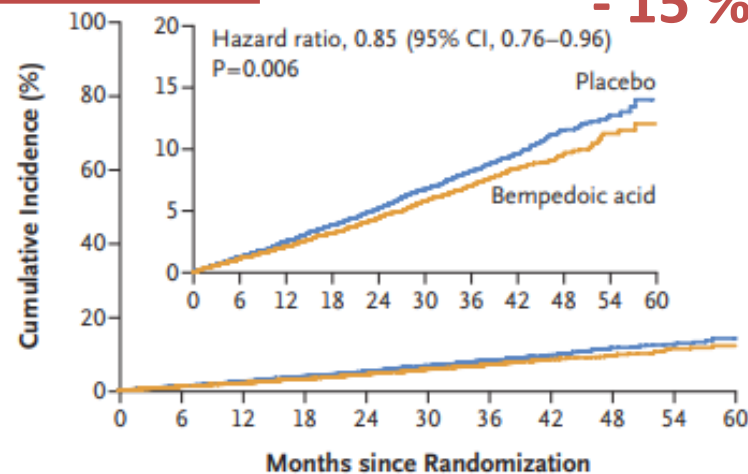


**No. at Risk**

Placebo	6978	6779	6579	6401	6206	5995	5105	2524	1207	513	55
Bempedoic acid	6992	6816	6654	6472	6293	6106	5257	2601	1240	556	74

**B Three-Component MACE**

**- 15 %**

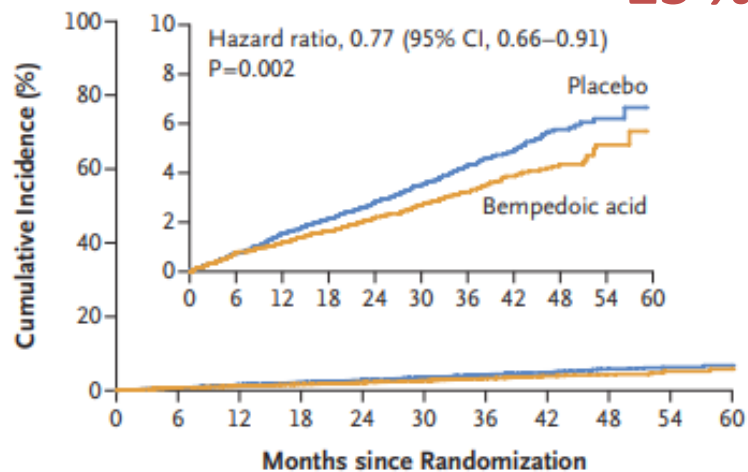


**No. at Risk**

Placebo	6978	6828	6883	6536	6368	6193	5321	2649	1279	554	62
Bempedoic acid	6992	6859	6745	6604	6457	6298	5453	2724	1317	591	80

**C Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction**

**- 23 %**

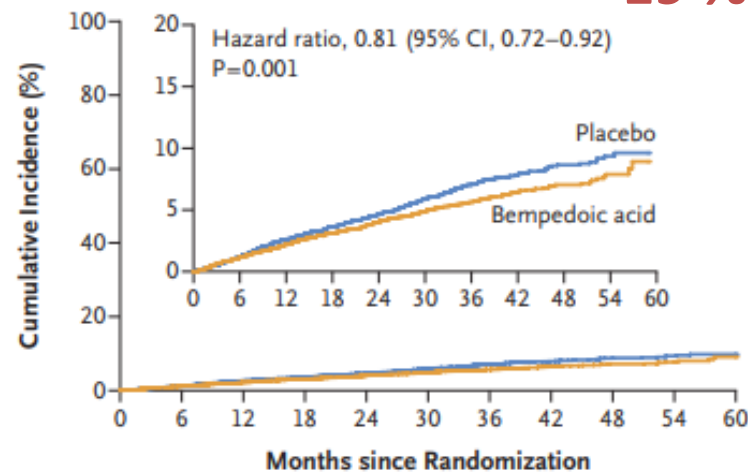


**No. at Risk**

Placebo	6978	6839	6704	6578	6420	6266	5388	2684	1304	562	64
Bempedoic acid	6992	6865	6767	6636	6498	6354	5516	2767	1337	603	81

**D Coronary Revascularization**

**- 19 %**



**No. at Risk**

Placebo	6978	6803	6623	6469	6289	6104	5200	2582	1247	527	57
Bempedoic acid	6992	6832	6689	6520	6355	6190	5346	2661	1273	573	74

# Kys. bempedoová snižuje riziko rozvoje i horšení DM

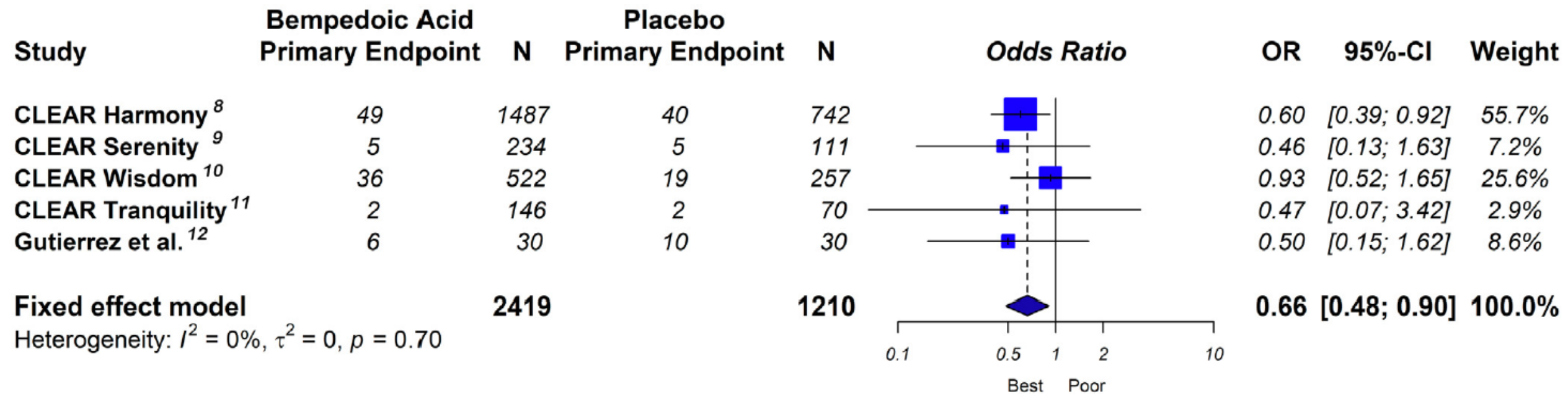
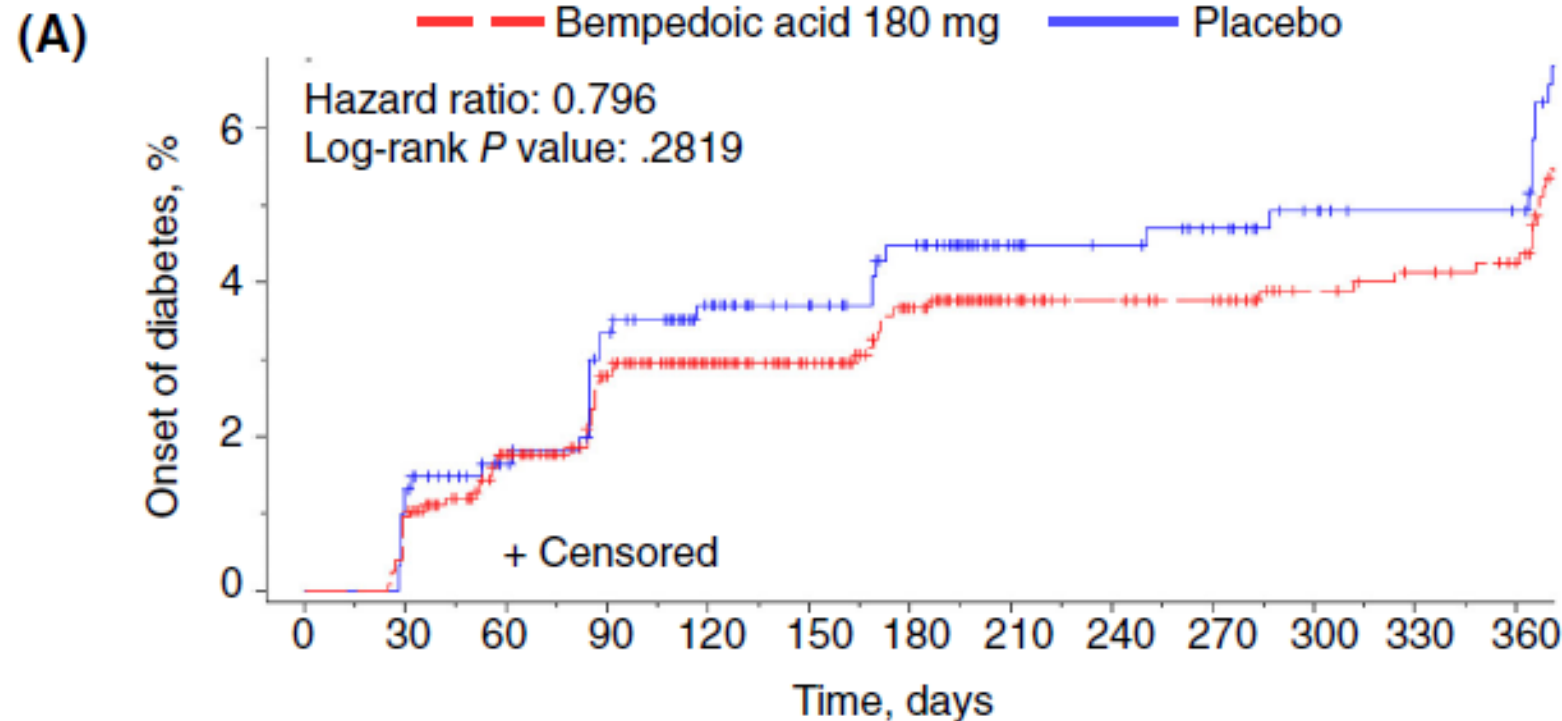


Fig. 3 – Effect of Bempedoic acid on new onset or worsening diabetes. Fixed effects, odds ratios, 95% confidence intervals (CI) and  $I^2$  statistics.

**Snížení relativního rizika o 34 %.**

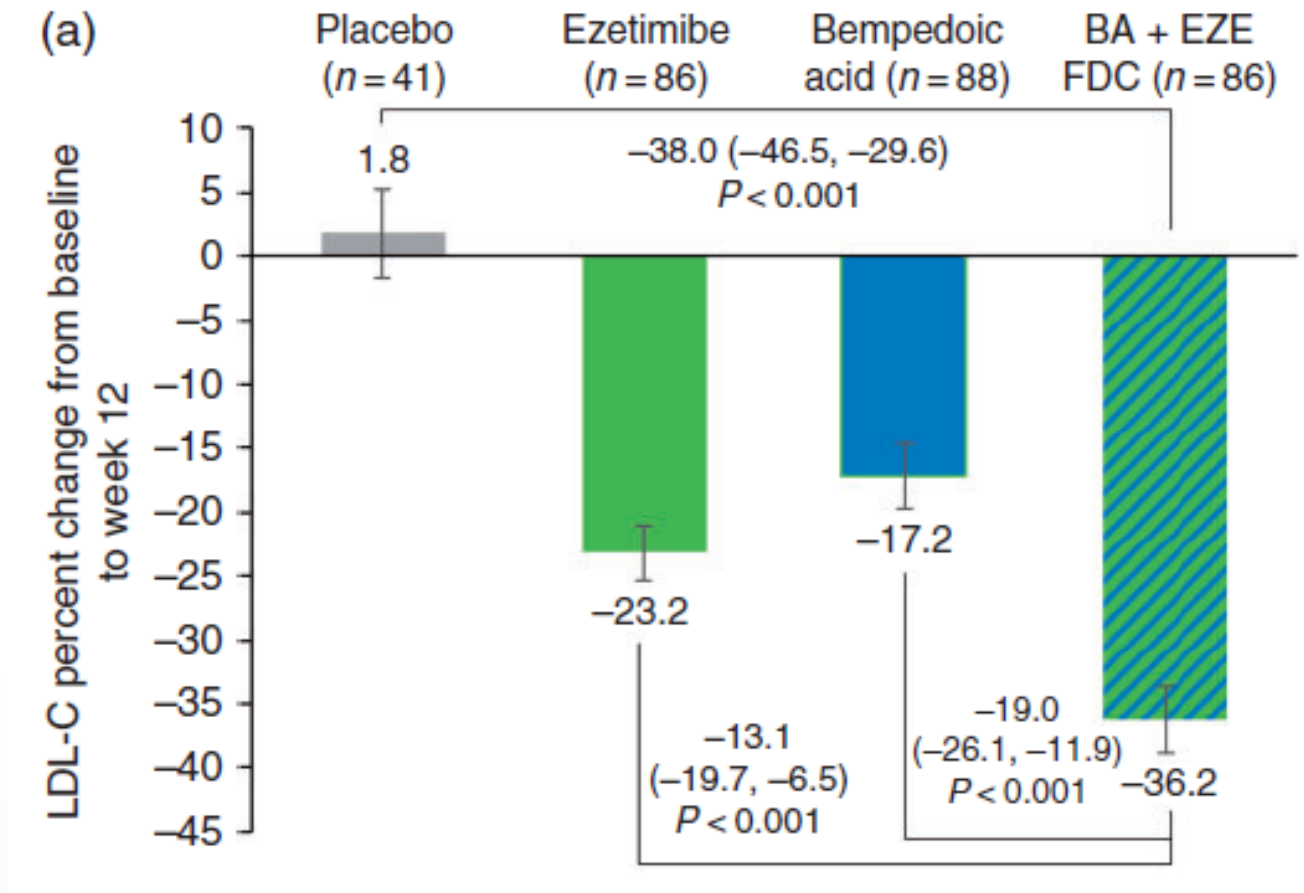
# Kys. bempedoová nezvyšuje riziko rozvoje DM



<i>N</i> at risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Placebo	609	603	585	571	515	498	488	433	428	420	412	408	407	
Bempedoic acid	1259	1254	1187	1138	1013	967	941	831	818	813	795	789	783	
Events														
Placebo		0	8	9	19	21	21	25	25	25	26	27	27	27
Bempedoic acid		0	12	21	33	35	35	42	43	43	43	44	46	47



# Výhodná kombinace kys. bempedoové s ezetimibem





# Kazuistika 1

---



## **O. L., 73 let, DM2 má 16 let**

- intolerance statinů, užívá ezetimib
- LDL-cholesterol **2,4 mmol/l**
- nasazena kys. bempedoová 180 mg v 1/2024
- LDL-cholesterol **1,9 mmol/l** v 4/2024

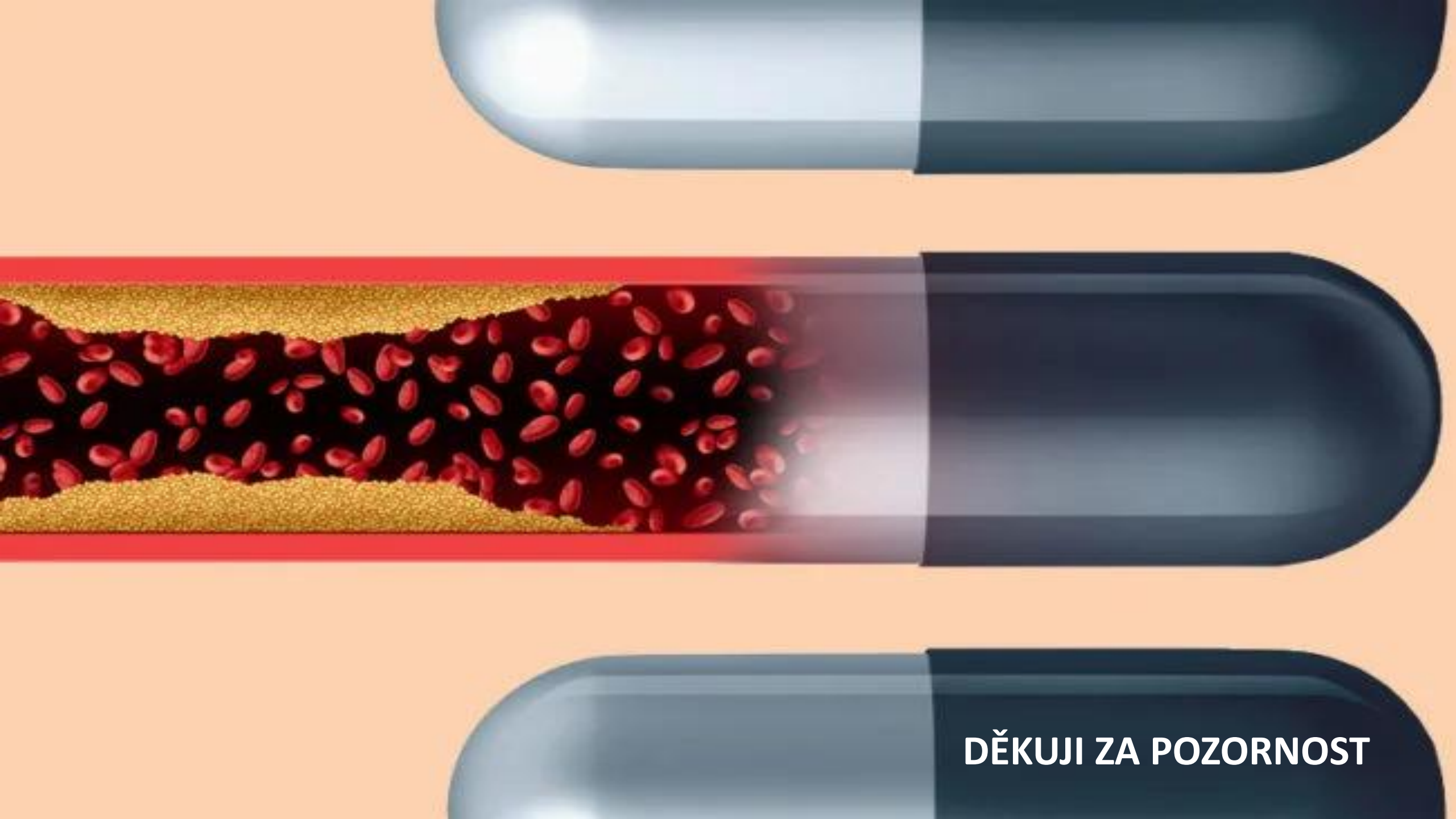
# Kazuistika 2

---



## **P. D., 58 let, DM2 má 12 let**

- odmítá užívat statiny i ezetimib
- LDL-cholesterol **3,2 mmol/l**
  
- nasazena kys. bempedoová 180 mg v 1/2024 k vlastní úhradě
  
- LDL-cholesterol **2,4 mmol/l** v 4/2024



**DĚKUJI ZA POZORNOST**

## 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.