# Plicní arteriální hypertenze – kazuistická sdělení

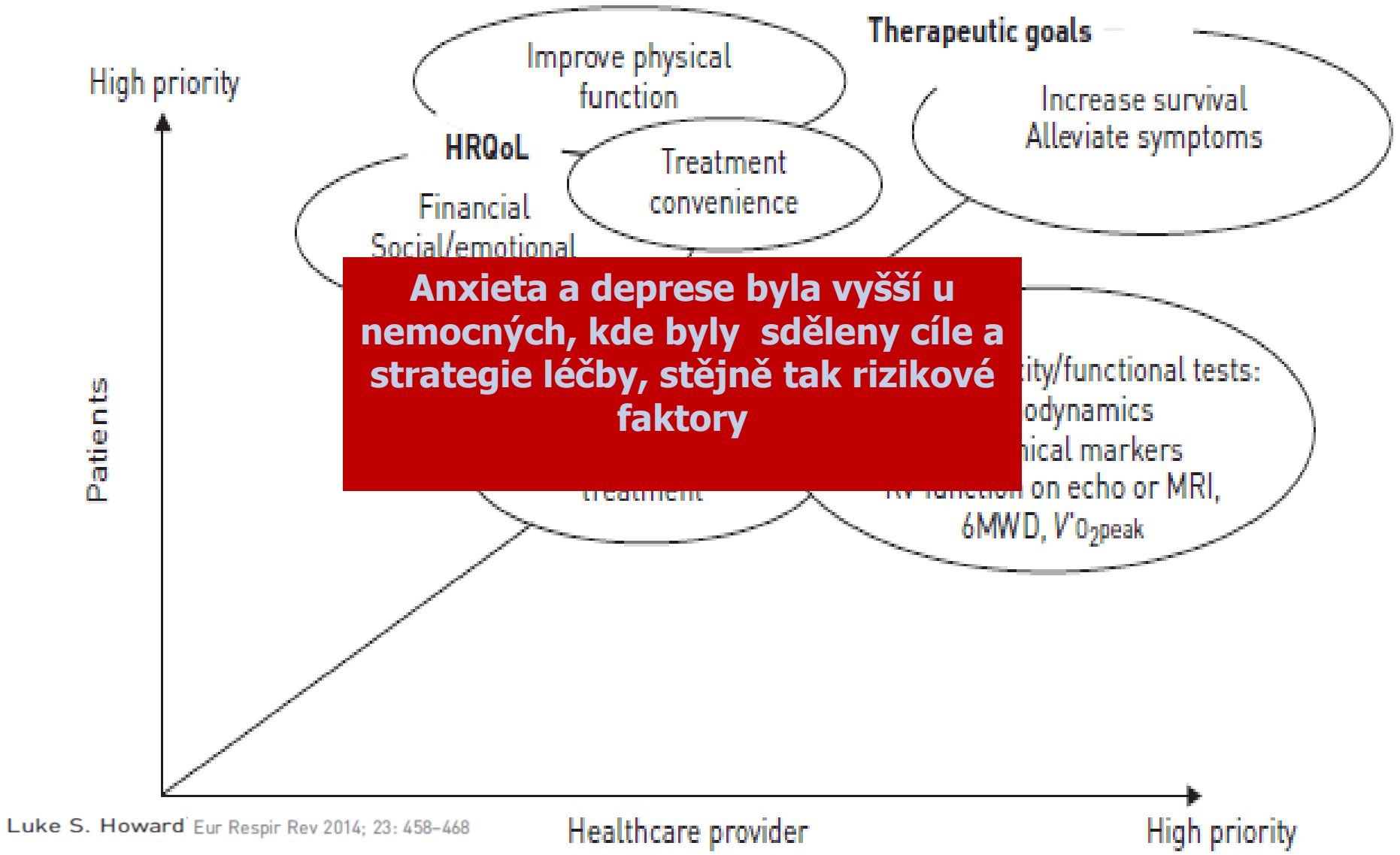
H. Al-Hiti
Centrum pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze
Klinika kardiologie IKEM, Praha

Přednáška je podpořena společností MSD

## Specifická terapie PAH prokazuje:

1) Zlepšení tolerance zátěže
2) Zmírnění symptomů
3) Zpomalení progresi nevyléčitelného onemocnění
4) Snížení mortality

## Pacient s PAH: jeho prioritou je kvalita života !




Luke S. Howard Eur Respir Rev 2014; 23: 458–468

**Anxieta a deprese byla vyšší u nemocných, kde byly sděleny cíle a strategie léčby, stějně tak rizikové faktory**

Halimi L J Psychosom Res. 2018

# Studie prokázaly zlepšení kvality života

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Target: endothelin pathway** | | | | | | | | |
| Ambrisentan | Galiè [36] | *versus* placebo | 202 ARIES-1<br>192 ARIES-2 | I (2%)#<br>II (38%)#<br>III (55%)#<br>IV (5%)# | SF-36 | 12 | Physical functioning | 0.005¶ |
| Bosentan | Galiè [60] | *versus* placebo<br>(+/- sildenafil) | 185 | II (100%)# | SF-36 | 24 | Health transition index | 0.0244+ |
| Macitentan | Mehta [73] | *versus* placebo<br>(+/-PDE5i or prostanoid) | 742 | I (<1%)#<br>II (52%)#<br>III (46%)#<br>IV (2%)# | SF-36v2 | 6 months | PCS, MCS and in seven out of eight domains | <0.05§ |
| | | | | | | EOT | PCS | 3 mg 0.008ƒ<br>10 mg 0.001## |
| | | | | | | | MCS | 3 mg 0.085¶¶<br>10 mg 0.053++ |
| **Target: nitric oxide pathway** | | | | | | | | |
| Riociguat | Ghofrani [74] | *versus* placebo<br>(+/- prostanoid or ERA) | 443 | I (3%)#<br>II (42%)#<br>III (53%)#<br>IV (1%)#<br>Missing (<1%) | EQ-5D§§<br>LPH†† | 12 (+4) | No significant improvement<br>Nominal improvement seen *versus* placebo | 0.07<br>0.002 |
| Sildenafil | Pepke-Zaba [75] | *versus* placebo<br>(+ background therapy) | 278 | I (<1%)#<br>II (39%)#<br>III (58%)# | SF-36<br>EQ-5 | 12 | Physical function<br>General health<br>Vitality<br>[illegible] index<br>[illegible] | <0.001<br><0.001<br><0.05<br><0.01 |
| | Sastry [76] | *versus* placebo | 22 | II (82%)<br>III (18%) | CHFQ | 6 | Dyspnoea<br>Fatigue<br>Emotional function | 0.009<br>0.04<br>0.06 |
| | Simonneau [77] | *versus* placebo<br>(+ epoprostenol) | 267 | I (1%)#<br>II (25%)#<br>III (66%)#<br>IV (6%)#<br>Missing (2%) | SF-36v1 | 16 | Physical function<br>Physical role<br>General health<br>Vitality<br>Social functioning<br>Mental health | 0.003<br>0.02<br><0.001<br><0.001<br>0.049<br>0.001 |
| Tadalafil | Pepke-Zaba [78] | *versus* placebo<br>(+/- bosentan) | 405 | I (1%)#<br>II (32%)#<br>III (65%)#<br>IV (2%)# | SF-36 | 16 | Physical function###<br>Role physical<br>Bodily pain<br>General health<br>Vitality###<br>Social function### | <0.01¶¶¶<br><0.01###<br><0.01###<br><0.01###<br><0.01###<br><0.001### |
| | | | | | EQ-5D | | EQ-5D VAS<br>EQ-5D UK utility | 0.05<br>0.0001 |
| **Target: prostacyclin pathway** | | | | | | | | |
| Beraprost | Barst [57] | *versus* placebo | 116 | II (53%)#<br>III (47%)# | MLHFQ | | No improvement shown | NS/data not shown |
| Epoprostenol | Barst [34] | *versus* conventional therapy | 81 | III (74%)<br>IV (26%) | CHFQ | 12 | Dyspnoea<br>Fatigue<br>Emotional function<br>Mastery | +++<br>p<0.01 |
| | | | | | NHP | | Emotional reaction<br>Sleep | |
| | | | | | Dyspnoea-fatigue rating | | | |
| Iloprost (inhaled) | Olschewski [38] | *versus* placebo | 203 | III (59%)<br>IV (41%) | EQ-5D<br>SF-12 | 12 | EQ-5D VAS<br>No improvement shown | 0.026§§§<br>NS |
| Treprostinil | McLaughlin [61] | *versus* placebo<br>(+ bosentan or sildenafil) | 235 | III (98%)<br>IV (2%) | MLHFQ | 12 | Global score<br>Physical score | 0.027ƒƒƒ<br>0.037 |

Luke S. Howard Eur Respir Rev 2014; 23: 458–468

# Zjednodušení rizika stratifikace PAH

| Prognostická kritéria | | Nízké riziko | Střední riziko | Vysoké riziko |
|---|---|---|---|---|
| A. | WHO | I, II | III | IV |
| B. | 6MWD | > 440 m | 165–440 m | < 165 m |
| | RAP | RAP < 8 mmHg | RAP 8–14 mmHg | RAP > 14 mmHg |
| D. | CI<br>nebo<br>$SvO_2$ | CI > 2.5 l/min/m$^2$<br>nebo<br>$SvO_2$ > 65% | CI 2.0–2.4 l/min/m$^2$<br>nebo<br>$SvO_2$ 60–65% | CI < 2.0 l/min/m$^2$<br>nebo<br>$SvO_2$ < 60% |

**1-leté přežívání je 97.3% (nízké riziko) a 50.2% (vysoké riziko).**

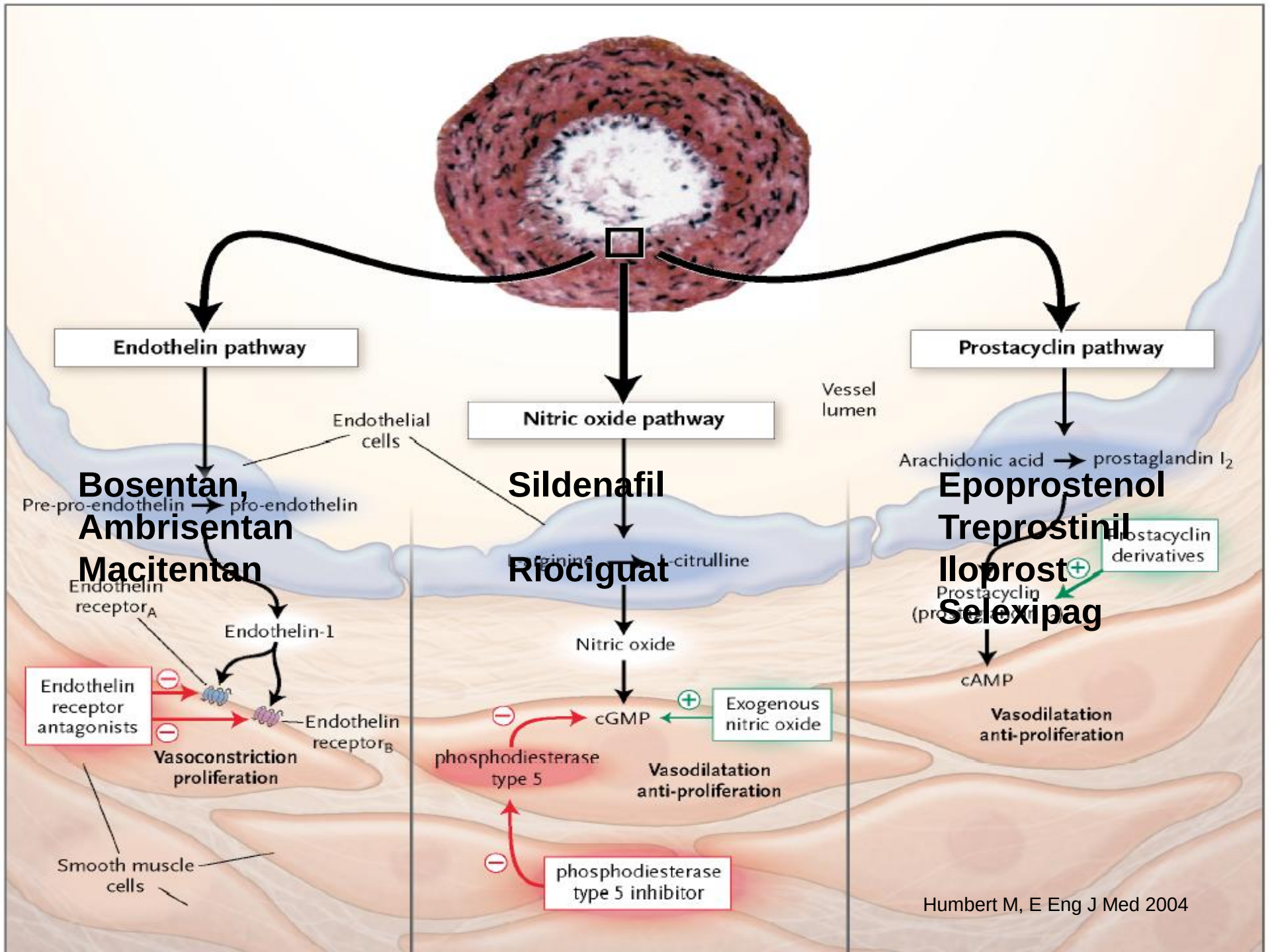
Weatherald J. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 24(5):407–415, SEP 2018

# Stratifikace rizika plicní arteriální hypertenze (PAH)

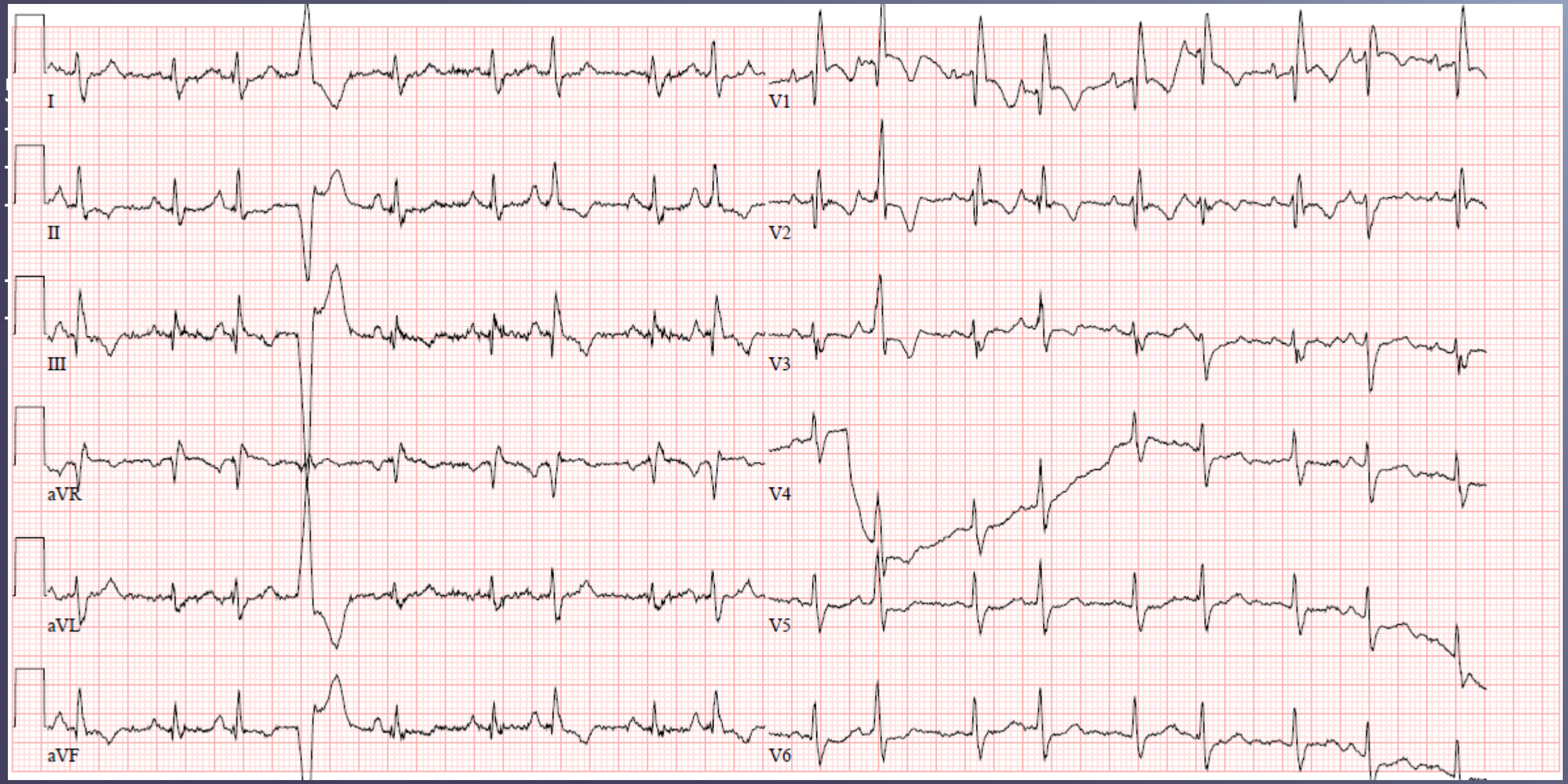
**Table 16** Comprehensive risk assessment in pulmonary arterial hypertension (three-strata model)

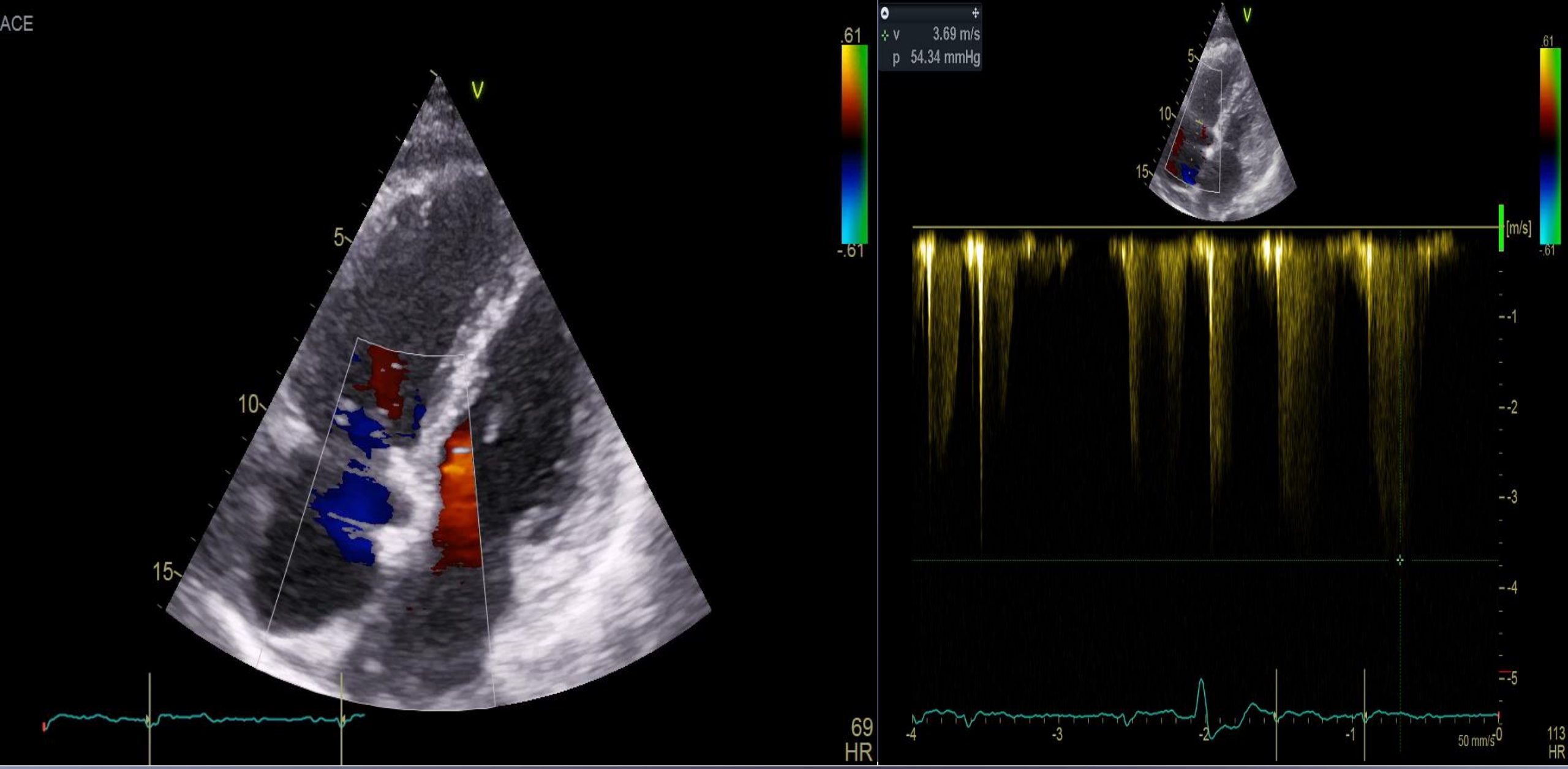
| Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality) | Low risk (<5%) | Intermediate risk (5–20%) | High risk (>20%) |
|---|---|---|---|
| **Clinical observations and modifiable variables** | | | |
| Signs of right HF | Absent | Absent | Present |
| Progression of symptoms and clinical manifestations | No | Slow | Rapid |
| Syncope | No | Occasional syncope[a] | Repeated syncope[b] |
| WHO-FC | I, II | III | IV |
| 6MWD[c] | >440 m | 165–440 m | <165 m |
| CPET | Peak $VO_2$ >15 mL/min/kg (>65% pred.)<br>$VE/VCO_2$ slope <36 | Peak $VO_2$ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.)<br>$VE/VCO_2$ slope 36–44 | Peak $VO_2$ <11 mL/min/kg (<35% pred.)<br>$VE/VCO_2$ slope >44 |
| Biomarkers: BNP or NT-proBNP[d] | BNP <50 ng/L<br>NT-proBNP <300 ng/L | BNP 50–800 ng/L<br>NT-proBNP 300–1100 ng/L | BNP >800 ng/L<br>NT-proBNP >1100 ng/L |
| Echocardiography | RA area <18 $cm^2$<br>TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg<br>No pericardial effusion | RA area 18–26 $cm^2$<br>TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg<br>Minimal pericardial effusion | RA area >26 $cm^2$<br>TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg<br>Moderate or large pericardial effusion |
| cMRI[e] | RVEF >54%<br>SVI >40 mL/$m^2$<br>RVESVI <42 mL/$m^2$ | RVEF 37–54%<br>SVI 26–40 mL/$m^2$<br>RVESVI 42–54 mL/$m^2$ | RVEF <37%<br>SVI <26 mL/$m^2$<br>RVESVI >54 mL/$m^2$ |
| Haemodynamics | RAP <8 mmHg<br>CI ≥2.5 L/min/$m^2$<br>SVI >38 mL/$m^2$<br>$SvO_2$ >65% | RAP 8–14 mmHg<br>CI 2.0–2.4 L/min/$m^2$<br>SVI 31–38 mL/$m^2$<br>$SvO_2$ 60–65% | RAP >14 mmHg<br>CI <2.0 L/min/$m^2$<br>SVI <31 mL/$m^2$<br>$SvO_2$ <60% |

© ESC/ERS 2022

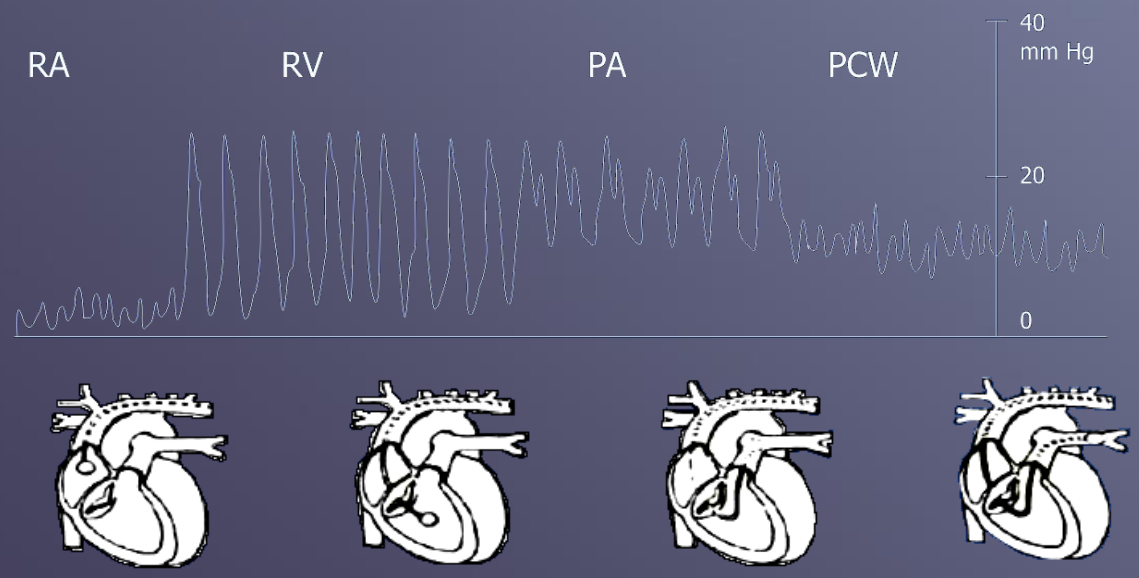



Humbert M, E Eng J Med 2004

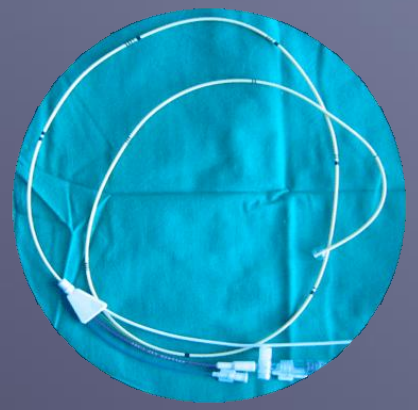

I
V1
II
V2
III
V3
aVR
V4
aVL
V5
aVF
V6


ACE
V
5
10
15
.61
-.61
69
HR
v 3.69 m/s
p 54.34 mmHg
[m/s]
-1
-2
-3
-4
-5
50 mm/s
113
HR

RHC 1/2022




PS 10 mmHg
AP 75/33/51 mmHg
PCW 12 mmHg
CO 3.5 l/min
CI 2.2 l/min/m2
PAR 11.4 W.j.

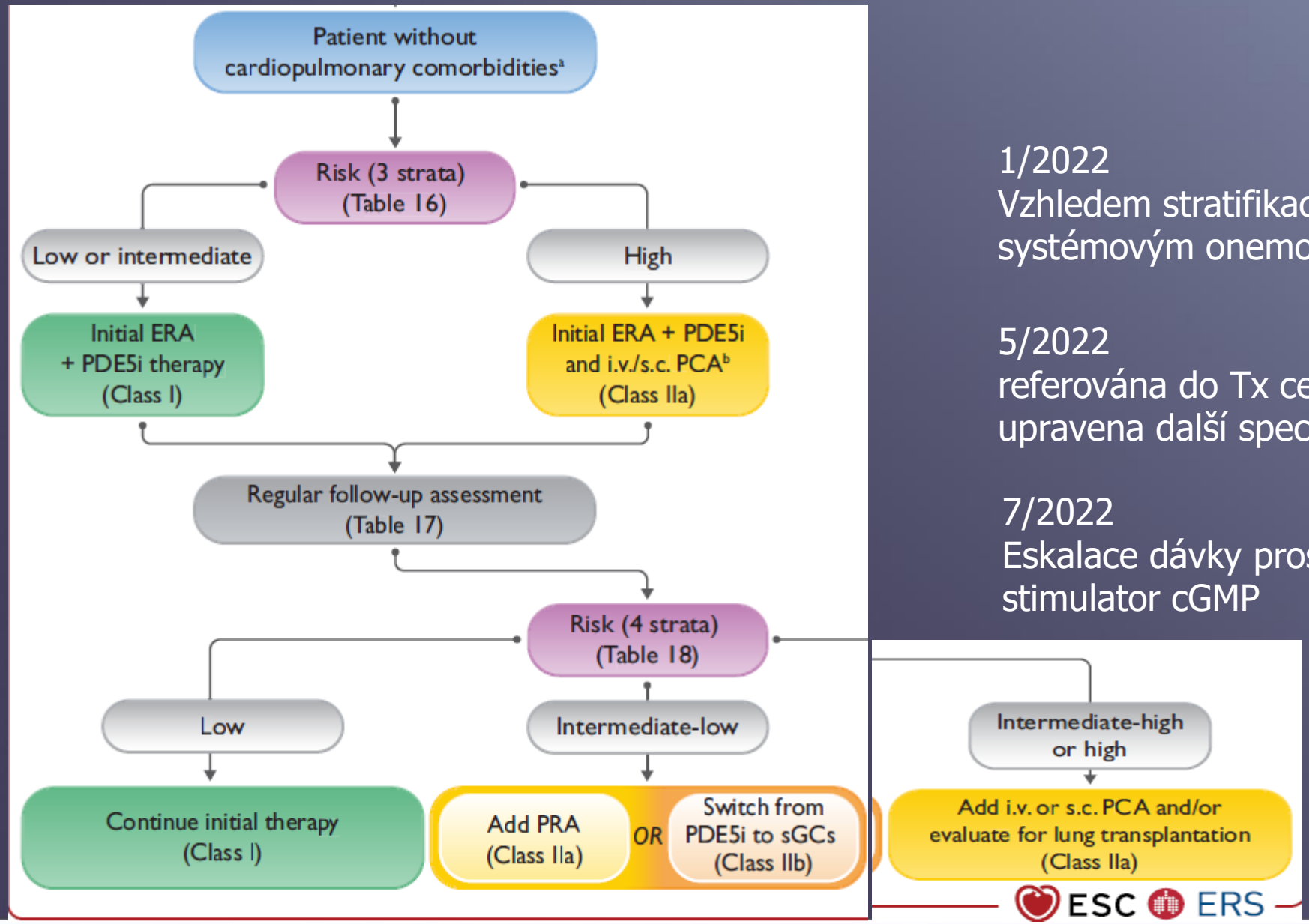


# Stratifikace rizika plicní arteriální hypertenze (PAH)

**Table 16** Comprehensive risk assessment in pulmonary arterial hypertension (three-strata model)

| Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality) | Low risk (<5%) | Intermediate risk (5–20%) | High risk (>20%) |
|---|---|---|---|
| **Clinical observations and modifiable variables** | | | |
| Signs of right HF | Absent | Absent | Present |
| Progression of symptoms and clinical manifestations | No | Slow | Rapid |
| Syncope | No | Occasional syncope[a] | Repeated syncope[b] |
| WHO-FC | I, II | III | IV |
| 6MWD[c] | >440 m | 165–440 m | <165 m |
| CPET | Peak $VO_2$ >15 mL/min/kg (>65% pred.)<br>$VE/VCO_2$ slope <36 | Peak $VO_2$ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.)<br>$VE/VCO_2$ slope 36–44 | Peak $VO_2$ <11 mL/min/kg (<35% pred.)<br>$VE/VCO_2$ slope >44 |
| Biomarkers: BNP or NT-proBNP[d] | BNP <50 ng/L<br>NT-proBNP <300 ng/L | BNP 50–800 ng/L<br>NT-proBNP 300–1100 ng/L | BNP >800 ng/L<br>NT-proBNP >1100 ng/L |
| Echocardiography | RA area <18 $cm^2$<br>TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg<br>No pericardial effusion | RA area 18–26 $cm^2$<br>TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg<br>Minimal pericardial effusion | RA area >26 $cm^2$<br>TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg<br>Moderate or large pericardial effusion |
| cMRI[e] | RVEF >54%<br>SVI >40 mL/$m^2$<br>RVESVI <42 mL/$m^2$ | RVEF 37–54%<br>SVI 26–40 mL/$m^2$<br>RVESVI 42–54 mL/$m^2$ | RVEF <37%<br>SVI <26 mL/$m^2$<br>RVESVI >54 mL/$m^2$ |
| Haemodynamics | RAP <8 mmHg<br>CI ≥2.5 L/min/$m^2$<br>SVI >38 mL/$m^2$<br>$SvO_2$ >65% | RAP 8–14 mmHg<br>CI 2.0–2.4 L/min/$m^2$<br>SVI 31–38 mL/$m^2$<br>$SvO_2$ 60–65% | RAP >14 mmHg<br>CI <2.0 L/min/$m^2$<br>SVI <31 mL/$m^2$<br>$SvO_2$ <60% |

© ESC/ERS 2022



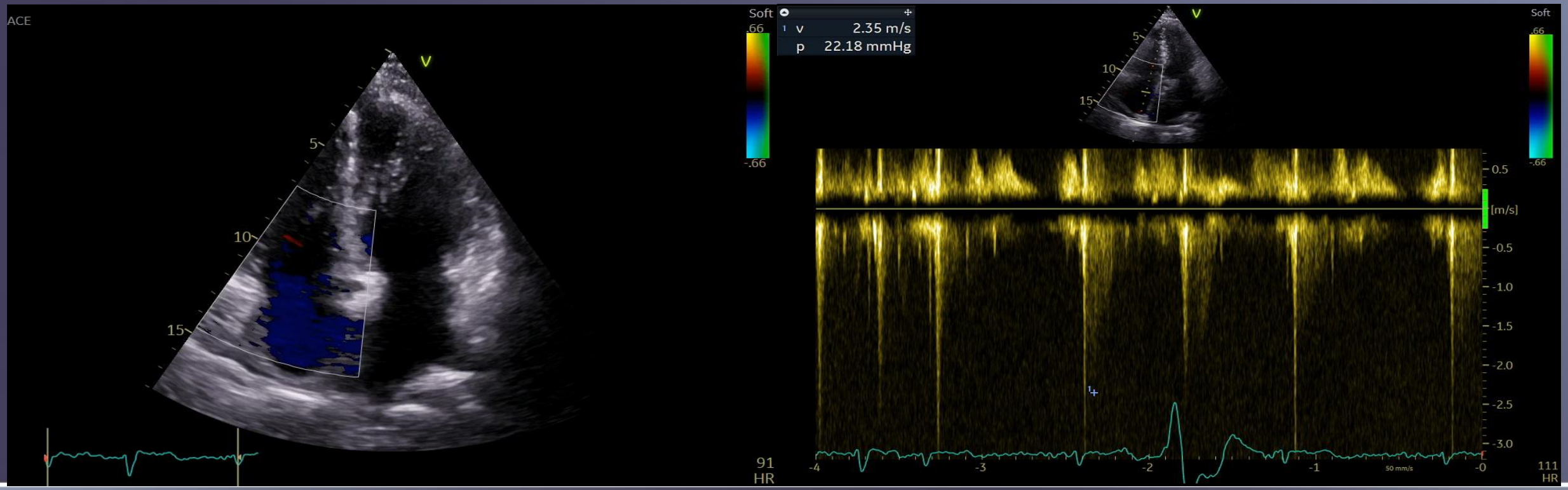

1/2022
Vzhledem stratifikaci rizika, PAH asociovanou s systémovým onemocněním zahájena 3 komb terapie

5/2022
referována do Tx centra FN Motol a po domluvě upravena další specifiká terapie

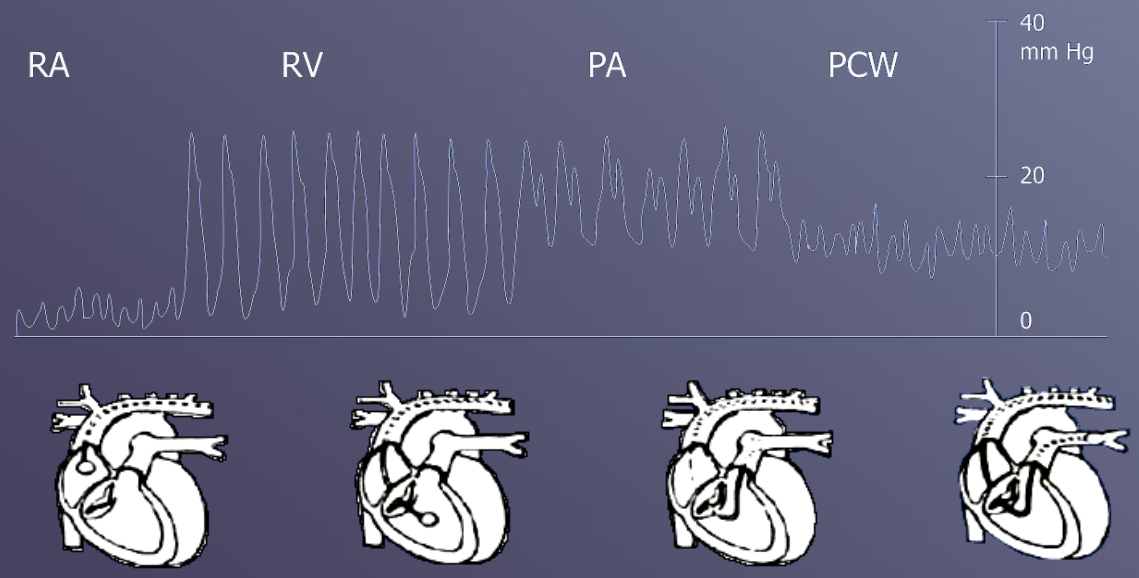
7/2022
Eskalace dávky prostanoidu, konverze iPDE-V na stimulator cGMP

12/2022

- funkční vyšetření FVC 1.77 l 64 %, FEV1 1.64 70%, FEV1/FVC 93 %, TLco 1.88 25%
- NYHA II.-III.
- BNP 65.6 ng/l

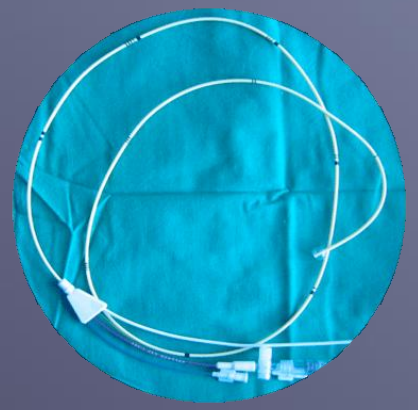


RHC 2/2023




PS 1 mmHg
AP 45/13/27 mmHg
PCW 6 mmHg
CO 5.9 l/min
CI 3.78 l/min/m2
PAR 3.6 W.j.

PS 10 mmHg
AP 75/33/51 mmHg
PCW 12 mmHg
CO 3.5 l/min
CI 2.2 l/min/m2
PAR 11.4 W.j.



# 71 letá nemocná

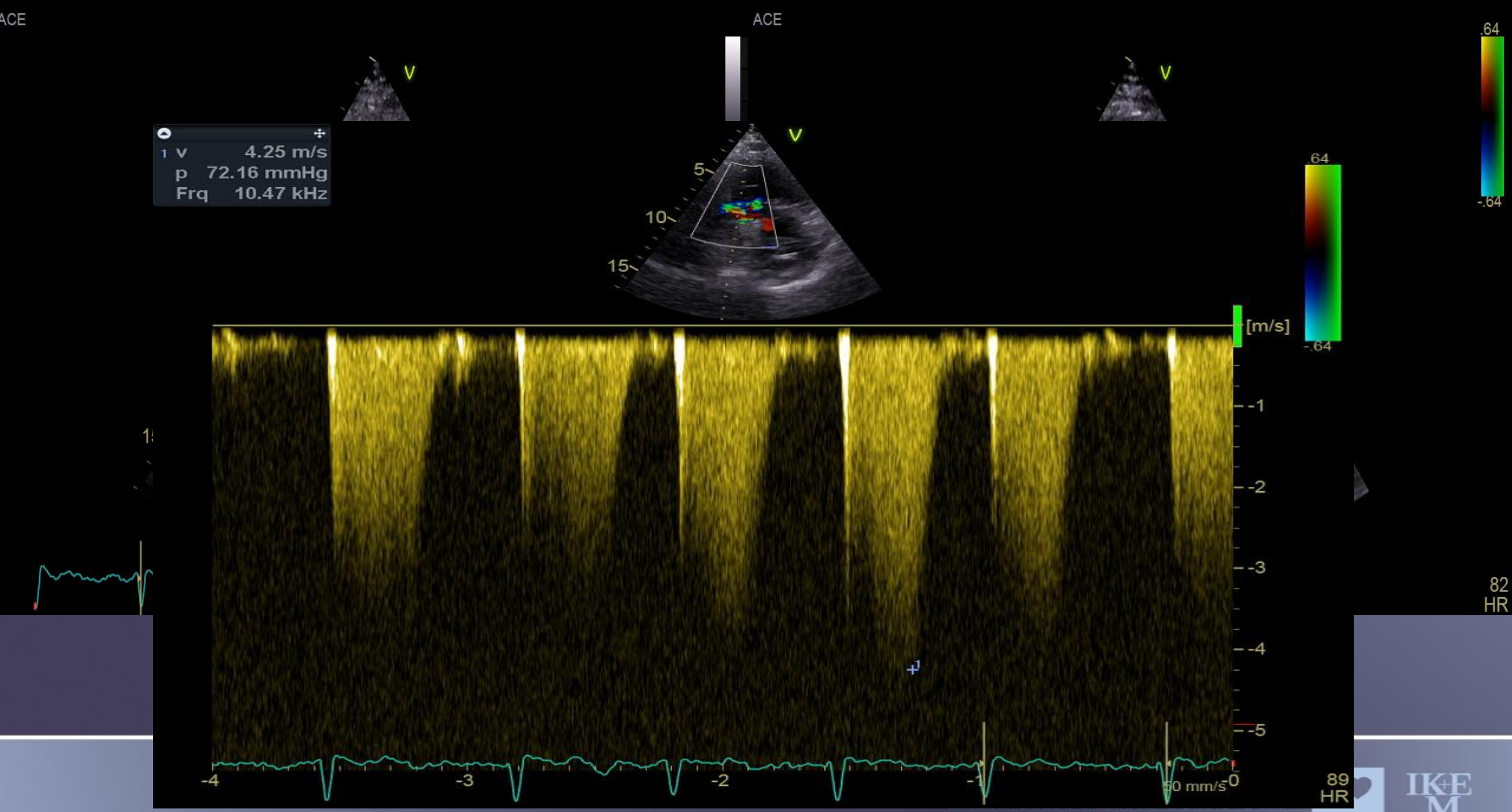
1/2022
Ra.: KV anamnéza negativní
Sa.: důchodce předtím dělnice JZD.
Oa.: běžná dětská onemocnění, operace stp APPE, od 6/2021 opakovaně hospitalizována pro PSI naposledy v 10/2021 (celkem 3x). CMP, VCHGD neguje, DM od roku 2012, HT od roku 2007, nekuřačka., fis cca od roku 2010, NYHA IIIb, BNP375 ng/l

CT plic 3/21 parenchm pruh v lingule - pozánět změny či atelektáza
drobná lymfadenopatie

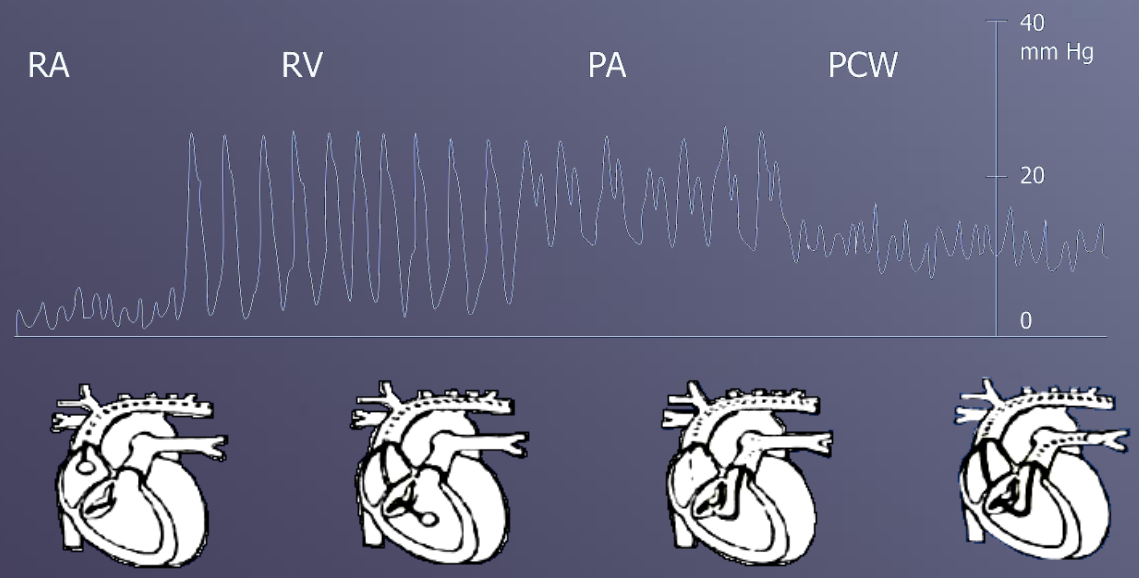
**UZ srdce 4/21**
Známky diastolické dysfunkce LK,z dilatace Mi anulu a dilatace levé síně extremní-LAVI 85mL/m2 a nejspíše sek.přenesená plicní hypertenze těžkás odhadem sTK v plicnici 95mmHg.Norm.funkce PK.

**koronarografie: 25.6.21** nezužující koron. aterosklerosa
těžká PH postkapilární

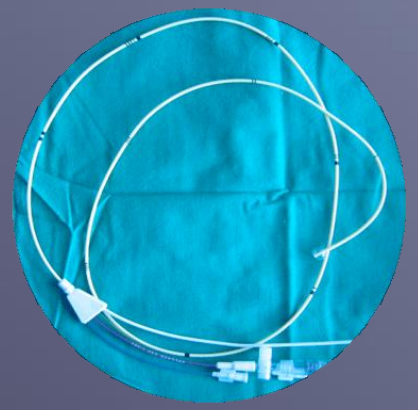
Pravostranné tlaky: PS: 20/19/18 PK: 21/19/20 PA: 79/52/66 PCWP: 57/54/54mmHg

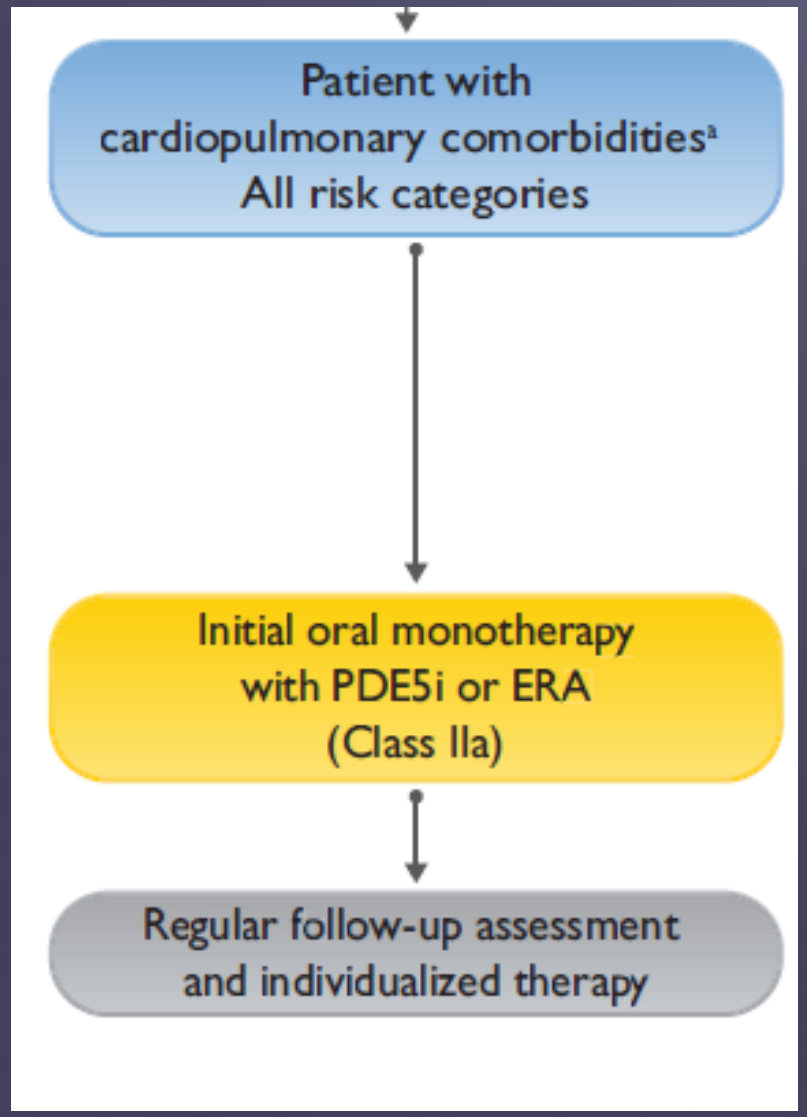

ACE
ACE
V
V
V
1 v 4.25 m/s
p 72.16 mmHg
Frq 10.47 kHz
5
10
15
.64
-.64
.64
-.64
[m/s]
-1
-2
-3
-4
-5
-4
-3
-2
-1
0
50 mm/s
82
HR
89
HR

RHC 1/2022




PS 8 mmHg
AP 90/36/54 mmHg
PCW 15 mmHg
CO 2.92 l/min
CI 1.7 l/min/m2
PAR 13.3 W.j.






- 1/2022 zahájena monoterapie i PDE V
- pravidelné sledování
- v průběhu času 2 kombinační terap
- 9/2023 posední kontrola
- chodí na procházky 1.5 km, BNP 56.3 ng/l

**- 9/2023 posední kontrola**
**- chodí na procházky 1.5 km, BNP 56.3 ng/l**
**Bez nutnosti hospitalizace za více než 1.5 roku**

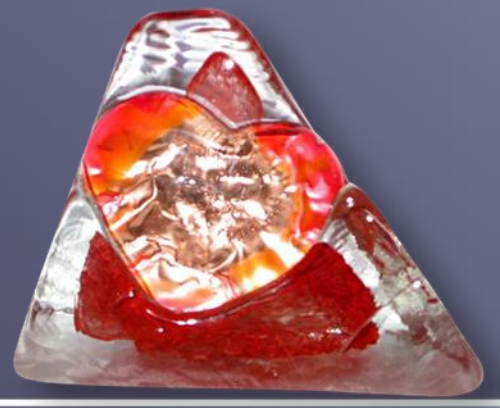
# Závěr

Správné zhodnocení rizikových faktorů

Nutné jsou pravidelné kontroly k stratifikaci  prognózy nemocného a následné eskalace medikace

Kombinační terapie je efektivní a zlepšuje kvalitu života nemocného

Nutné pečlivě provádět vyšetření a následně správně interpretovat nález



www.plicnihypertenze.cz
**Tel.:  800 888 068, 602 110 026**

**Zkrácená informace o přípravku Adempas® 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg.**

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg nebo 2,5 mg. **Indikace**: Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH): Adempas je indikován k léčbě dospělých pacientů s WHO funkční třídou II až III s -inoperabilní CTEPH, s rerzistentní nebo rekurentní CTEPH po chirurgické léčbě pro zlepšení funkční zdatnosti (viz bod 5.1). Plicní arteriální hypertenze (PAH): Dospělí: Přípravek Adempas, v monoterapii nebo v kombinaci s antagonisty receptoru pro endotelin, je indikován k léčbě dospělých pacientů s PAH s WHO funkční třídou II až III ke zlepšení funkční zdatnosti. Účinnost byla prokázána u pacientů s PAH včetně pacientů s idiopatickou nebo vrozenou PAH nebo PAH způsobenou onemocněním pojivové tkáně (viz bod 5.1). *Pediatričtí pacienti: Adempas je v kombinaci s antagonisty endotelinového receptoru indikován k léčbě PAH u pediatrických pacientů ve věku do 18 let s tělesnou hmotností ≥ 50 kg s WHO funkční třídou (FC) II až III. **Dávkování:** Úvodní dávka: Doporučená úvodní dávka je 1 mg 3krát denně po dobu 2 týdnů. Tablety se mají užívat 3krát denně přibližně s odstupem 6-8 hodin. Titrace: Dospělí pacienti: Dávka se má zvyšovat po 0,5 mg 3krát denně každé dva týdny na maximální dávku 2,5 mg 3krát denně, pokud je systolický krevní tlak ≥ 95 mmHg a pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. U některých pacientů s PAH může být dosaženo adekvátní odpovědi v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) při dávce 1,5 mg 3krát denně. Pokud klesne systolický krevní tlak pod 95 mmHg, má být dávka udržována za předpokladu, že pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. Pokud kdykoli během titrační fáze klesne systolický krevní tlak pod 95 mmHg a pacient má známky nebo příznaky hypotenze, má být aktuální dávka snížena o 0,5 mg 3krát denně. *Pediatričtí pacienti ve věku 6 let nebo starší: Adempas je k dispozici jako tableta pro použití u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 50 kg.Titrace dávky riocigvátu se má provádět na základě systolického krevního tlaku pacienta a celkové snášenlivosti dle úvahy ošetřujícího lékaře / poskytovatele zdravotní péče. Pokud je ve věkové skupině 6 až < 12 let hodnota systolického krevního tlaku ≥ 90 mmHg nebo ve věkové skupině 12 až 18 let ≥ 95 mmHg a pacient nemá žádné známky ani příznaky hypotenze, dávkování je třeba zvyšovat po 0,5 mg každé 2 týdny na maximální dávku 2,5 mg 3krát denně. Pokud klesne systolický krevní tlak pod výše specifikované hodnoty, má být dávka udržována za předpokladu, že pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. Pokud kdykoli během fáze titrace nahoru klesne systolický krevní tlak pod výše specifikované hodnoty nebo má pacient známky a příznaky hypotenze, má být aktuální dávka snížena o 0,5 mg 3krát denně. (Podrobnější informace o jiných indikacích a věkových skupinách jsou uvedeny v SPC.) Udržovací dávka: Pokud se neobjeví žádné známky a příznaky hypotenze, má být udržována stanovená individuální dávka. U dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 50 kg je maximální celková denní dávka 7,5 mg (to je 2,5 mg 3krát denně). Pokud dojde k vynechání dávky, má léčba přípravkem pokračovat další plánovanou dávkou. Při intoleranci má být vždy zváženo snížení dávky. Přerušení léčby: V případě, že musí být léčba přerušena na dobu 3 dnů nebo delší, léčba má být znovu zahájena dávkou 1 mg 3krát denně po dobu 2 týdnů a pokračujte v režimu titrace dávky, který je popsán výše. Přechod mezi inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE5) a riocigvátem: Užívání sildenafilu musí být u dospělých a dětí přerušeno nejméně 24 hodin před podáním riocigvátu. Užívání tadalafilu musí být přerušeno u dospělých nejméně 48 hodin před podáním riocigvátu a u dětí 72 hodin před podáním riocigvátu. Užívání riocigvátu musí být u dospělých a dětí přerušeno alespoň 24 hodin před podáním inhibitoru PDE5. Po jakémkoli přechodu se doporučuje sledovat známky a symptomy hypotenze. **Způsob podání:** Perorální podání. Jídlo: Tablety se obecně mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. U pacientů, kteří mají sklony k hypotenzi, se preventivně nedoporučuje střídat užívání riocigvátu po jídle a na lačno, protože hladina riocigvátu v plazmě je na lačno vyšší oproti stavu po požití jídla. Rozdrcené tablety: U pacientů, kteří nejsou schopni polknout celé tablety, mohou být tablety přípravku Adempas rozdrceny a smíchány s vodou nebo měkkým jídlem, jako je jablečné pyré, bezprostředně před použitím a podávány perorálně. **Zvláštní upozornění:** U pacientů ve věku 65 let nebo starších je vyšší riziko hypotenze, a proto je třeba zvláštní opatrnost v průběhu individuální titrace dávky. Pacienti se těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli hodnoceni, a proto je použití riocigvátu u těchto pacientů kontraindikováno. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) měli vyšší expozici tomuto léčivému přípravku. Zvláštní opatrnost je třeba věnovat individuální titraci dávky. *U dětí s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje. Údaje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje. Proto se přípravek Adempas u těchto pacientů nedoporučuje. *U dětí s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné klinické údaje. Současné podávání riocigvátu se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir), zvyšuje expozici riocigvátu. Při zahájení léčby riocigvátem u pacientů se stabilními dávkami silných vícecestných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP zvažte počáteční dávku 0,5 mg 3krát denně ke zmírnění rizika hypotenze. Monitorujte známky a příznaky hypotenze při zahájení léčby a během léčby. Zvažte snížení dávky u pacientů s dávkami riocigvátu vyššími nebo rovnými 1,0 mg, pokud se u nich objeví známky nebo příznaky hypotenze. U dětí, které současně podstupují systematickou léčbu silnými inhibitory CYP/P-gp a BCRP, nejsou dostupné žádné klinické údaje. *Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost riocigvátu nebyla stanovena u následujících pediatrických populací: -děti ve věku < 6 let, z důvodu bezpečnosti. Neklinické údaje ukazují nežádoucí účinky na rostoucí kost. -děti s PAH ve věku 6 až < 12 let se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg při zahájení léčby, -děti a dospívající s PAH ve věku 12 až < 18 let se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg při zahájení léčby, -děti a dospívající s CTEPH ve věku < 18 let. Nejsou dostupné žádné údaje z klinických hodnocení. Proto se použití riocigvátu u těchto populací nedoporučuje. **Kontraindikace:** Současné podávání s inhibitory PDE-5 (jako je sildenafil, tadalafil, vardenafil), těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C), hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC, těhotenství. Současné podávání s nitráty nebo donory oxidu dusnatého (jako je amylnitrit) v jakékoli formě, včetně rekreačních drog, takzvaných „poppers“. Současné podávání s jinými stimulátory rozpustné guanylátcyklázy. Zahájení léčby u dětí ve věku 6 až < 12 let se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg, a u pacientů ve věku ≥ 12 let se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg. Pacienti s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP). **Současné užívání s dalšími léčivými přípravky:** *Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Absolutní rozsah interakcí u pediatrické populace není znám. U pediatrické populace je třeba vzít v úvahu údaje o interakcích zjištěné u dospělých a upozornění uvedená v bodě 4.4. SPC. Riocigvát a jeho hlavní metabolit jsou silnými inhibitory CYP1A1 in vitro. Proto není možné vyloučit klinicky významné lékové interakce se současně užívanými léky, které podstupují významnou biotransformaci zprostředkovanou CYP1A1, jako je erlotinib nebo granisetron. Současné použití riocigvátu se silnými inhibitory cytochromu P450 (CYP) a P-glykoproteinu Pgp/BCRP (proteinu rezistence karcinomu prsu), jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir), vede ke zvýšené expozici riocigvátu. Před podáním přípravku Adempas pacientům na stabilních dávkách silných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP, by se měl zhodnotit poměr přínosu a rizika individuálně u každého pacienta, a ke zmírnění rizika hypotenze by se mělo zvážit snížení dávky a monitorování známek a příznaků hypotenze. Ke zmírnění rizika hypotenze v případě zahájení léčby přípravkem Adempas u pacientů na stabilních dávkách silných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP, jako jsou například obsaženy v HAART léčbě, by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Doporučuje se u těchto pacientů monitorovat známky a příznaky hypotenze. U pacientů na stabilních dávkách přípravku Adempas se nedoporučuje zahájení léčby silnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, protože vzhledem k omezeným údajům nelze přesně doporučit dávkování. Současné použití riocigvátu se silnými inhibitory CYP1A1, jako je inhibitor tyrosinkinázy erlotinib a silné inhibitory P-glykoproteinu Pgp/BCRP, jako je imunosupresivum cyklosporin A, může zvyšovat expozici riocigvátu. Tyto léčivé přípravky by se měly používat s opatrností. Krevní tlak by měl být monitorován a mělo by být zváženo snížení dávky riocigvátu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Závratě byly hlášeny jako nežádoucí účinek a mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Před řízením nebo obsluhou strojů by si pacienti měli být vědomi, jak reagují na tento přípravek. **Těhotenství, kojení, fertilita:**. Ženy a dospívající dívky ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Adempas používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí se přípravek Adempas během kojení nemá podávat. Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání riocigvátu u člověka s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. V reprodukční studii toxicity u potkanů byla pozorována nižší testikulární hmotnost, ale nevyskytly se žádné účinky na fertilitu. Význam tohoto zjištění u člověka není znám. **Nežádoucí**

**účinky:** Bezpečnost přípravku Adempas byla hodnocena ve studiích fáze III u více než 681 pacientů s diagnózou CTEPH a PAH, léčených minimálně jednou dávkou riocigvátu. Při delším pozorování v nekontrolovaných dlouhodobých prodloužených studiích byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v placebem kontrolovaných studiích fáze III. Většina NÚ je způsobena relaxací buněk hladkého svalstva cév nebo gastrointestinálního traktu. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky vyskytující se u ≥ 10 % pacientů léčených přípravkem Adempas (až do dávky 2,5 mg třikrát denně) byly bolest hlavy, závratě, dyspepsie, periferní edém, nauzea, průjem a zvracení. Závažná hemoptýza a plicní krvácení, včetně případů vedoucích k úmrtí, byly pozorovány u pacientů s diagnózou CTEPH nebo PAH léčených přípravkem Adempas. ** Pediatričtí pacienti:* Bezpečnost riocigvátu byla po dobu 24 týdnů hodnocena u 24 pediatrických pacientů ve věku od 6 do 18 let v otevřeném nekontrolovaném klinickém hodnocení (PATENT-CHILD), jež tvořilo 8týdenní období individuální titrace dávky počínající 1 mg (upravené vzhledem k tělesné hmotnosti) a až 16týdenní udržovací období, následované volitelným obdobím dlouhodobého prodloužení studie. Nejčastějšími nežádoucími účinky, a to i v období dlouhodobého prodloužení studie, byla hypotenze a bolest hlavy, k nimž došlo u 4/24, respektive 2/24 pacientů. Celkově údaje o bezpečnosti odpovídaly bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. Podrobnější informace najdete v úplném Souhrnu informací o přípravku Adempas. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Druh obalu a velikost balení:** PP/Al blistr. 42, 84, 90 nebo 294 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/13/907/001 až 020. **Datum první registrace:** 27. března 2014. **Poslední revize textu:**. 31.5.2023

**Všimněte si prosím změn v textu.*

Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci CTEPH i PAH dle specifických podmínek stanovených v SPC a úhradových podmínkách. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

MSD

**Merck Sharp & Dohme s.r.o.,** Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika. Tel.: +420233010111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

ISI-3989