

Doporučené postupy a referální pracoviště pro centra PH

Marián Felšöci

Oddělení neinvazivní kardiologie

Ambulance plicní hypertenze

Interní kardiologická klinika FN Brno

Lékařská Fakulta MU v Brně



Pro neinvazivní diagnostiku/ screening PH (= ECHOkg) se nic nemění

Jaké jsou léčebné konsekvence nové hemodynam. definice PH zatím nevíme

Definition	Characteristics ^a
PH	PAPm ≥25 mmHg
Pre-capillary PH	PAPm ≥25 mmHg PAWP ≤15 mmHg
Post-capillary PH	
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥7 mmHg and/or PVR >3 WU ^c

It is recommended to maintain the current threshold for TRV (>2.8 m/s) for echocardiographic probability of PH according to the updated haemodynamic definition⁸⁸

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP >20 mmHg
	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU
	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise >3 mmHg/L/min

Proč zátěžová PH?

TABLE 4 Overview of the identified studies for diagnostic and differential-diagnostic value and their most relevant findings					
Publication	Subjects (n)	Age (years)*	Sex (M:F)	Patient cohort	Most relevant finding
Recognising LHD					
Good et al. 2019 [50]	71	67±11	15:56	CTEPH	Patients with peak PAWP >20 mmHg (predefined) had larger left atrial volume index (40 versus 34 mL·m ⁻²) than patients with peak PAWP ≤20 mmHg, suggesting LHD
Eisman et al. 2018 [32]	175	57±17	65:110	HFpEF+Dyspnoea+Controls	The ULN for PAWP/CO slope was 2 WU in controls; a ULN >2 was characteristic of HFpEF, related to lower exercise capacity, and may also identify HFpEF in patients with normal PAWP at rest
Maier et al. 2015* [51]	63	60±20	18:45	Dyspnoea	Patients with resting PAWP 12–15 mmHg were 4.5 times more likely to present with a steep PAWP increase during exercise as compared to patients with resting PAWP <12 mmHg
Anderson et al. 2015 [52]	26	70±9	9:15	HFpEF+Controls	94% of patients with left ventricular diastolic dysfunction on echocardiography but 0% of controls had peak PAWP >25 mmHg during exercise
van Ewijk et al. 2014 [53]	28	62±1	–	HFpEF+Controls	A steep PAWP increase may uncover LHD
Borlaug et al. 2010 [54]	55	56±15	17:38	Dyspnoea	HFpEF patients had higher PAWP at peak exercise than controls (32 versus 16 mmHg)
Yoshida et al. 1985 [55]	40	Range 26–71	38:2	Coronary artery disease+Controls	Exercise PAWP was used to classify patients with resting PAWP <15 mmHg as having HFpEF (PAWP at exercise >25 mmHg) or non-cardiac dyspnoea (PAWP at exercise <25 mmHg)
Recognising PVD					
Nagai et al. 2019 [56]	112	58±13	24:88	SSc	PAWP and sPAP were strongly correlated during exercise
Gorter et al. 2018 [57]	161	67±11	59:102	HFpEF	dPAP/CO slope is steeper in patients with coronary artery disease and angina than in those without angina or in controls
Chen et al. 2015 [20]	36	62±12	27:9	CTEPH+Controls	SSc patients with resting mPAP 21–24 mmHg had higher peak PVR (2.7 versus 1.8 WU) and lower 6-min walking distance and peak cardiac index than patients with resting mPAP ≤20 mmHg, which may indicate early PVD
Taylor et al. 2015 [58]	39	57±9	32:7	HF	Among HFpEF patients (resting PAWP ≥15 mmHg), combined post- and pre-capillary PH was associated with higher peak PVR (4.5 versus 1.9 WU) and lower peak pulmonary arterial compliance (1.4 versus 2.3 mL·mmHg ⁻¹) as compared to isolated post-capillary PH, suggesting the presence of PVD
Touk et al. 2008 [59]	109	55±15	40:69	PAH+Controls	mPAP/CO slope was steeper in CTEPH patients after pulmonary endarterectomy than in controls and similar to those with unoperated CTEPH, suggesting the presence of residual PVD
Recognising LHD and PVD					
Borlaug et al. 2020* [60]	121	55 (range 50–60)	61:60	Dyspnoea+Controls	At a given CO (~4.5 L·min ⁻¹) during exercise, mPAP was greater in patients with HF and combined pre- and post-capillary PH, than in patients without PH and, to a lesser extent, than in patients with isolated post-capillary PH (~55 versus ~32 versus ~45 mmHg, respectively)
Krusch et al. 2014* [61]	101	61 (range 52–68)	31:70	Dyspnoea	Exercise patterns differ between PAH patients and controls
Continued					

TABLE 3 Overview of the identified studies for prognostic value and their main characteristics based on their underlying condition						
Publication	Subjects (n)	Age (years)*	Sex (M:F)	Main inclusion criteria	End-point	Exercise parameters predicting events
Exercise dyspnoea						
Ho et al. 2020 [31]	734	57±16	292:422	Exercise dyspnoea; LVEF ≥50%	All-cause mortality, HF-related hospitalisation	mPAP/CO slope >3 WU, elevated TP/CO slope and PAWP/CO slope
Eisman et al. 2018 [32]	175	57±17	65:110	Exercise dyspnoea; LVEF >50%; PAWP <15 mmHg	HF-related hospitalisation, HF-related mortality, elevation of resting PAWP in follow-up RHC >15 mmHg	PAWP/CO slope >2 WU
Doers et al. 2014 [33]	395	61±11	120:235	Exercise dyspnoea and suspected HFpEF	All-cause mortality	Steep PAWP increase (>25.5 mmHg·W ⁻¹ ·kg ⁻¹) [†]
Left heart disease						
Domaro et al. 2020 [34]	33	74±8	30:3	Moderate to severe aortic stenosis, <85 years	All-cause mortality, surgical aortic valve replacement, TAVI or planned intervention for AST	P _{ao2} at peak exercise
Huang et al. 2018 [35]	104	61±12	39:65	HFpEF (normal LVEF, no valvular heart disease)	All-cause mortality, HF-related hospitalisation	PVR >1 WU at peak exercise
Rieth et al. 2017 [36]	167	65±12	125:42	HFpEF (LVEF ≤45%)	All-cause mortality, LuTX and/or HTX, heart assist device	Change in CO <1.154 L·min ⁻¹ and change in sPAP <17.5 mmHg
Lewis et al. 2011 [12]	60	60±12	47:13	HFpEF (LVEF <40%, NYHA II–IV)	All-cause mortality	mPAP/W slope >median (0.25 mmHg·W ⁻¹), steep increase in mPAP followed by a plateau pattern
Griffin et al. 1991 [37]	49	63±11	39:10	Congestive HF (symptoms >1 year)	HF-related mortality	PAWP at rest and exercise, peak stroke work index
Slachovic et al. 1985 [38]	27	56	27:0	Congestive HF (clinically stable)	All-cause mortality	Peak CI
Gohlke et al. 1983 [39]	1772	50±6	1595:177	Coronary artery disease and normal or mildly impaired left ventricular function	All-cause mortality	Peak CO
Pulmonary arterial hypertension						
Faurie et al. 2020 [40]	49	53±16	16:33	PAH	All-cause mortality	Change in HR and sPAP
Tang et al. 2018 [41]	140	33±11	39:101	IPAH	LuTX and/or HTX, HF-related mortality	Change in HR, peak work rate, PVR and CI
Hagler et al. 2016 [42]	70	65 (50–73)	27:43	PAH+CTEPH	All-cause mortality, LuTX and/or HTX	Maximal workload, peak and change in CI and mPAP/CO
Chiquat et al. 2014 [43]	55	54±16	25:30	IPAH, heritable or anorexigen-associated PAH	All-cause mortality, LuTX and/or HTX	Peak CI, change in sPAP, change in CI
Blumberg et al. 2013 [44]	36	54±15	15:21	PAH+CTEPH (NYHA II–III)	All-cause mortality, LuTX and/or HTX	mPAP/CO slope, peak CI [†]
Systemic sclerosis						
Stamm et al. 2016 [45]	72	Range: 42–74	10:62	SSc with exercise dyspnoea+reduced D _{co} or FVC/D _{co} >1.6	All-cause mortality, LuTX and/or HTX	Peak mPAP, mPAP increase, mPAP/W increase [†]
COPD						
Olson et al. 1989 [46]	29	64±5	29:0	Lung resection due to airflow obstruction and lung mass	Postoperative death within 60 days or prolonged ventilation (>30 days)	Peak CI
Finlay et al. 1983 [47]	74	59	60:14	Clinically stable COPD, symptoms >3 years	All-cause mortality	Increase in mPAP+PVR during exercise

- mPAP/CO slope > 3WU prognostickou hodnotu napříč skupinami onemocnění
- PAWP/CO > 2 WU má diagn., dif. diagn. hodnotu

Zátěž. testování by mělo být důležitou součástí péče o nemocné s PH

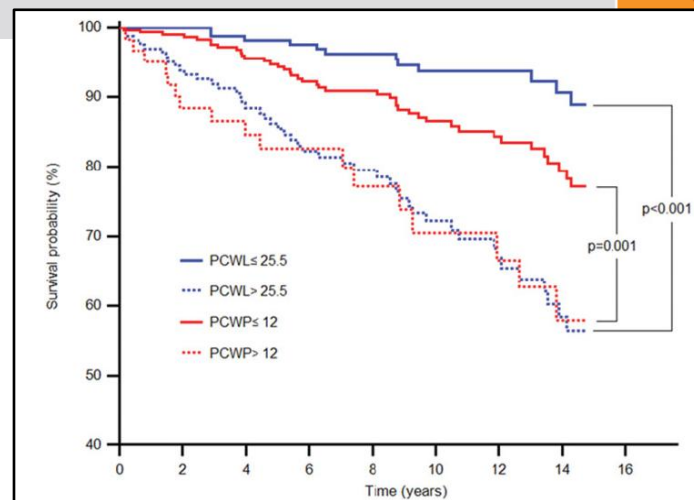
U pacientů s PH s hraničním PAWP (13–15 mm Hg) při PSK a se znaky HFpEF zvážíme zátěžový test nebo objemovou výzvu k odhalení postkapilární PH.

IIb

C

Dynamická zátěž a PSK

- PAWP/CO slope > 2 WU postkap. exPH
- PAWPmax > 25,5 mmHg



European Heart Journal (2014) 35, 3103–3112

Tekutinová výzva a PSK

- FR 7ml/kg v průběhu 5-10 min
- PAWP ≥ 18 mmHg

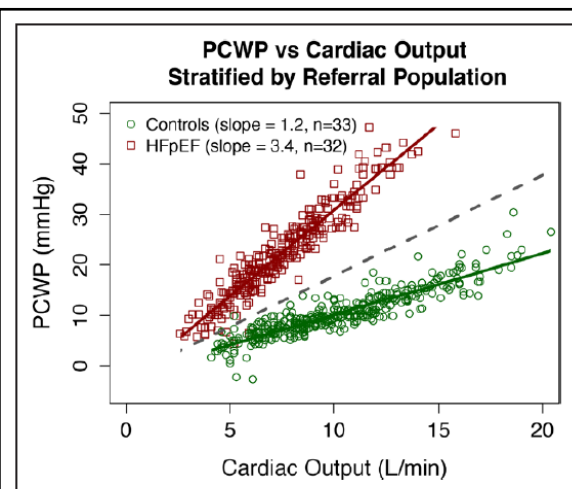
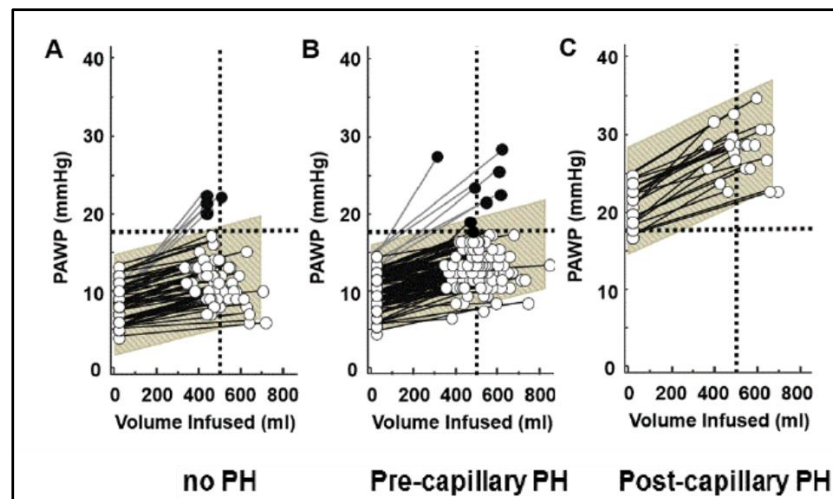


Figure 1. Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) versus cardiac output (CO) measurements across 2 cohorts: heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and healthy controls.

The data has been pooled using the method of Poon¹⁴ to correct for differing numbers of data points (minutes of exercise) for each patient when calculating mean slope and standard deviation. The hashed line represents a PCWP/CO slope of 2.0, which nearly perfectly discriminates the 2 groups.

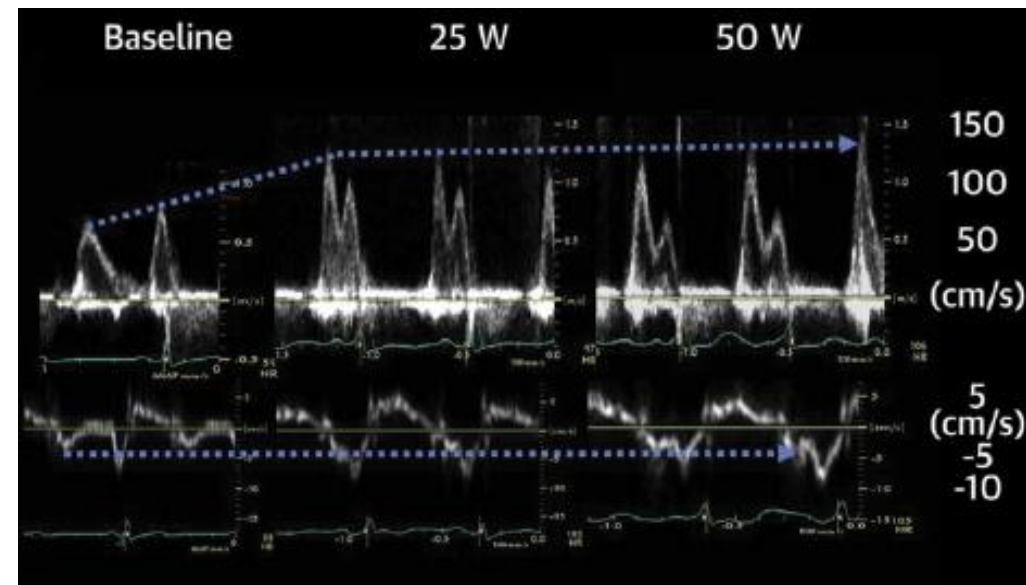
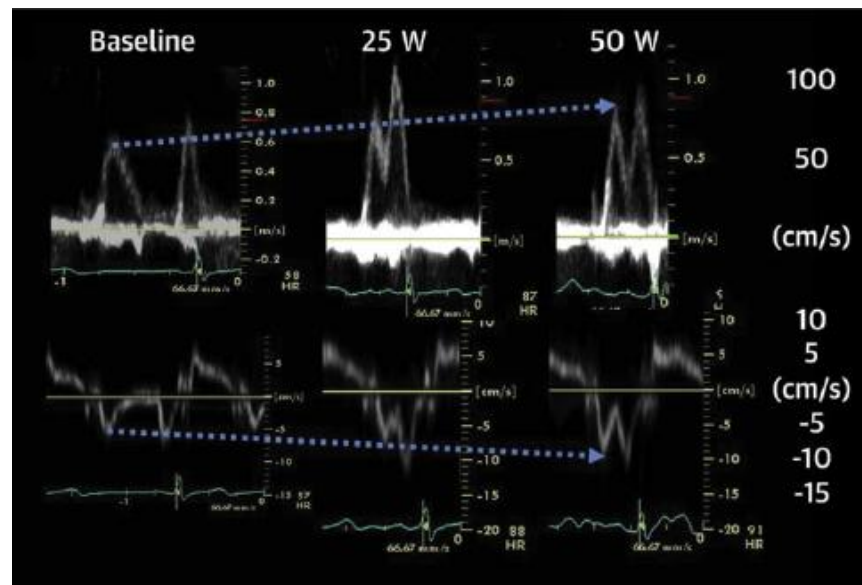
Circ Heart Fail. 2018;11:e004750

Chest 2017 Jan;151(1):119-126

Zátěž. Testování by mělo být důležitou součástí péče o nemocné s PH

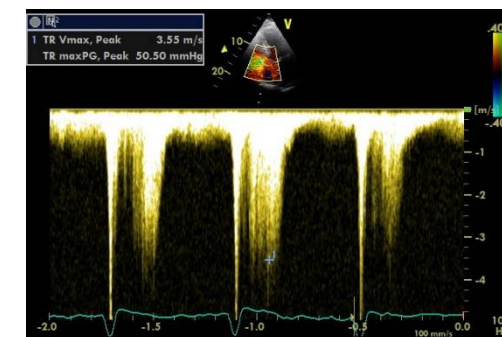
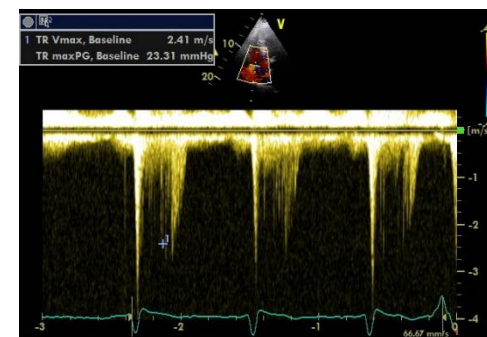
Odhadnout vzestup PAWP v zátěži lze i echokardiograficky

DyZE

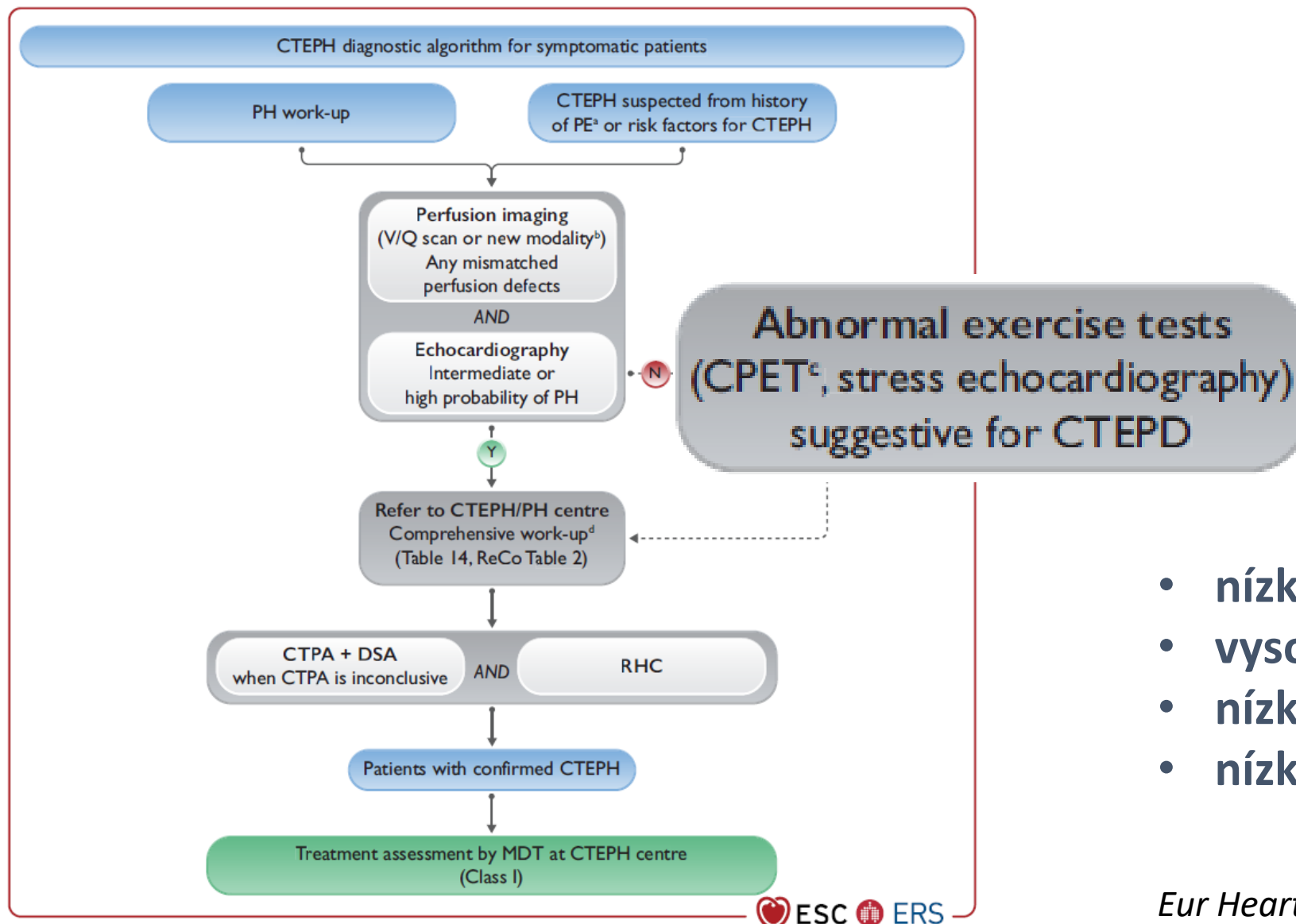


Test je pozitivní, pokud jsou splněny všechny 3 situace:

- prům. E/é > 14, nebo sept. E/é > 15 v zátěži
- Tri reg $V_{\max} > 2,8$ m/s v zátěži
- sept. é < 7 cm/s, nebo lat. é < 10 cm/s v klidu



Zátěž. testování by mělo být součástí péče i o nemocné s CTEPH/ CTEPD



- nízká hodnota PETCO₂
- vysoký VE/VCO₂ slope
- nízký VO₂/HR
- nízká peak VO₂

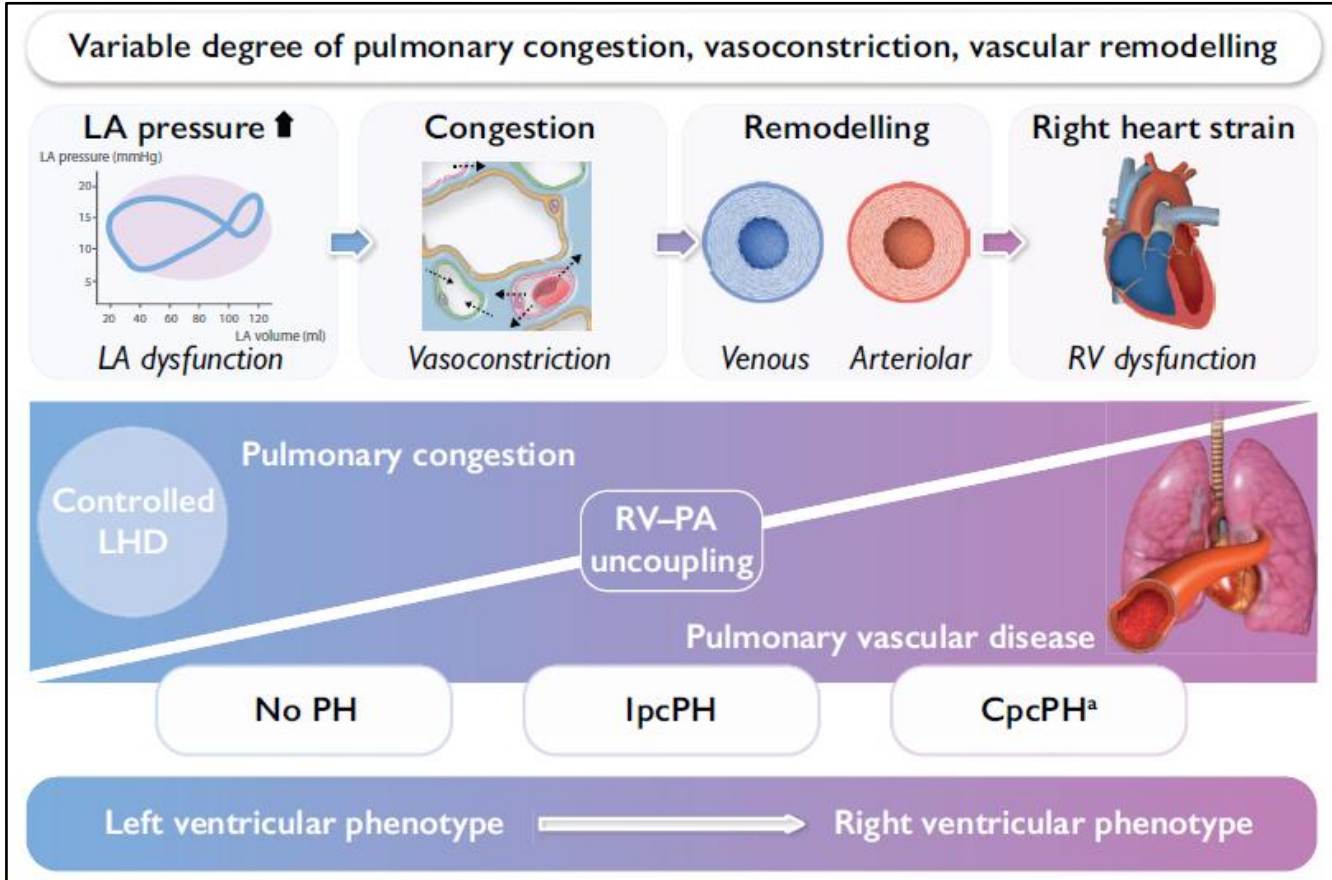
For patients with LHD and suspected PH with features of a severe pre-capillary component and/or markers of RV dysfunction, referral to a PH centre for a complete diagnostic work-up is recommended^{29,47,142}

I	C
---	---

In patients with LHD and CpcPH with a severe pre-capillary component (e.g. PVR > 5 WU), an individualized approach to treatment is recommended

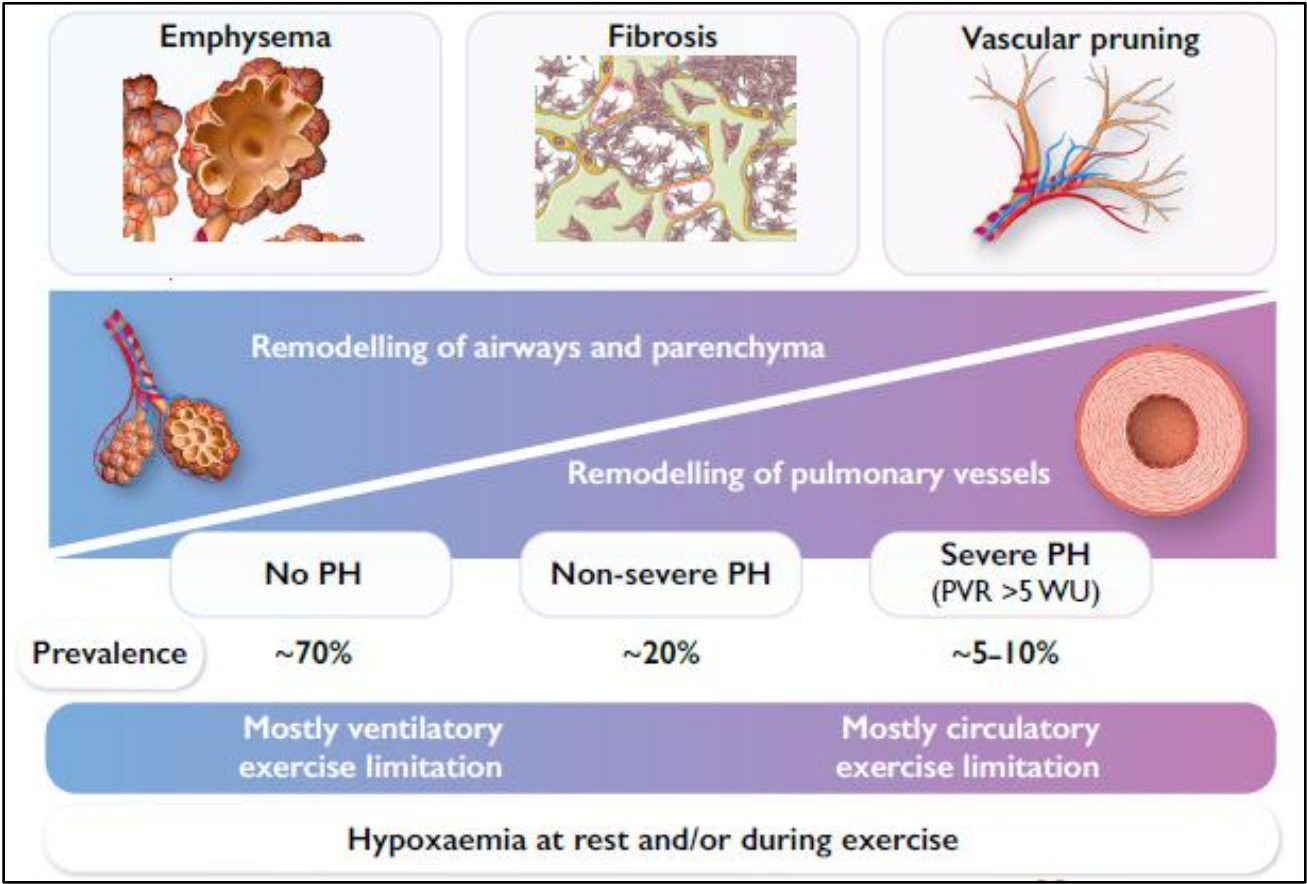
I	C
---	---

Těžké formy PH-LHD
(CpcPH, PVR > 5WU) je
doporučeno konzultovat s
PH centrem



In patients with lung disease and suspected severe PH, or where there is uncertainty regarding the treatment of PH, referral to a PH centre is recommended ^d	I	C
In patients with lung disease and severe PH, an individualized approach to treatment is recommended	I	C

Těžkou PH s onemocněním plic
je také doporučeno
konzultovat s PH centrem



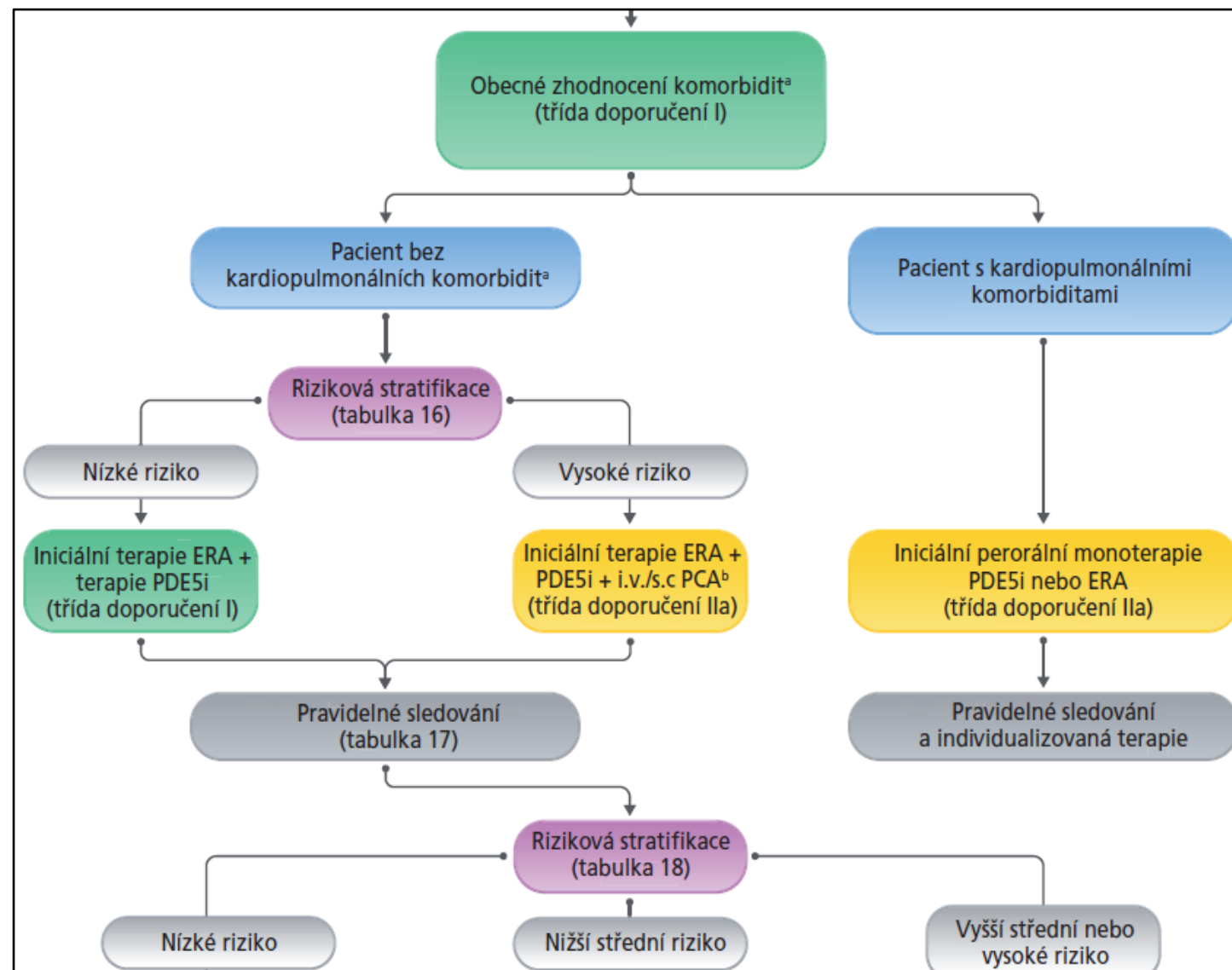
PAH s / bez kardiopulmonálních komorbidit

Fenotyp levého srdce

- Starší
- RF pro HFpEF

Kardiopulmonální fenotyp

- Onem.pl.parenchymu
- Nízké DLCO (< 45% n.h.)
- Kuřáci
- Hypoxémie



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 riociguatam 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 rezistentní 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 chůze (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 tadafafilu 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 sklon 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. 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, itraconazol), 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, tadafafil, 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 stimulatory 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-IP). **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, itraconazol) 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 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:** Závrátě 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 $\geq 10\%$ 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. ** Pediatřičtí 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.



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