

## Obsah

Lékové interakce v běžné klinické praxi – 3. část .....	1
Generické léčivé přípravky .....	2
Poděkování .....	4

## LÉKOVÉ INTERAKCE V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI – 3. ČÁST

### Management lékových interakcí v klinické praxi

S lékovými interakcemi se může setkat kterýkoli předepisující lékař. Rozhodování je jednoduché pouze tam, kde je kombinace kontraindikovaná. Jinak je třeba individuálně posoudit přínos dané kombinace léčiv a nebezpečí, která z ní plynou. Pokud přínosy převažují (např. ACE-inhibitory a spironolakton u většiny pacientů s příslušným stupněm srdečního selhání), je třeba oba léky podávat a zároveň se snažit rizika minimalizovat. K tomu musíme znát jednak pacienta (anamnéza, výsledky klinických, laboratorních a dalších vyšetření) a jednak znát i podrobnosti o lékové interakci: jakou poruchu může způsobit, jak této poruše předejít, jaké další alternativní léčby jsou k dispozici. Všechny lékové interakce si ale nelze zapamatovat, jsou jich desetitisíce. Publikace Stockley's Drug Interactions<sup>10</sup>, která je zlatým standardem údajů o lékových interakcích ve světě, má 1500 stran formátu A4 psaných petitem. Přitom lékař potřebuje informaci o lékové interakci v čase, kdy píše recept, před pacientem nelze listovat v tlustých knihách. Tento problém řeší dobrý počítačový program, který ve skrytu hlídá preskripci lékaře a upozorní jej pouze, když zaregistruje předepsanou interakci. Pak nabídne i detailní informace.

### Při použití takového programu mohou nastat následující problémy:

- Počítačový program neupozorní na důležité klinicky významné lékové interakce (má nízkou senzitivitu). Buď je nezná, nebo si lékař nastavil citlivost programu na příliš vysokou úroveň.
- Počítačový program upozorňuje i na nedůležité, klinicky nevýznamné interakce (má nízkou specifitu). Do jisté míry lze tento problém ošetřit stratifikací důležitosti lékových interakcí (např. program INFOPHARM<sup>11</sup>/ je označuje čísly 1 až 5) a zadáním filtru na určitou úroveň. Problém je, že taková stratifikace platí pro „průměrného“ pacienta, nastaví-li lékař „laťku“ příliš vysoko, může počítač opominout interakce důležité pro zvláště citlivé pacienty.
- Počítačový program kromě upozornění lékaři nepodává všechny důležité informace, které jsou zapotřebí pro rozhodování v individuálních případech. Proto je třeba vybírat takový počítačový program, který takové informace poskytuje. V některých zemích takové programy testují odborníci, aby lékaři v klinické praxi vybrali optimální program, kterému mohou důvěřovat.

Stane se, že lékař předepisuje dvojici interagujících léků na doporučení specialisty. Pokud se jedná o kontraindikovanou

interakci, je lépe takovou kombinaci nepředepsat (pokud předepisující lékař není přesvědčen, že právě u konkrétního pacienta znamená tato dvojice léků více přínosů než rizik a pokud může své přesvědčení dokázat). Pokud se nejedná o kontraindikaci, měl by předepisující lékař prostudovat všechny dostupné informace o takové kombinaci léků (zdroje: souhrny údajů o přípravku, počítačové programy a/nebo učebnice lékových interakcí, viz Literatura). V řadě případů stačí přijmout jednoduché opatření, které riziko zmenší, například po nasazení amiodaronu u pacienta léčeného warfarinem stačí znovu vytitrovat dávku warfarinu (a totéž po vysazení amiodaronu). Při nejistotě je vhodné se u indikujícího specialisty informovat např. zda opravdu se simvastatinem musí být podáván právě verapamil nebo zda je možno verapamil nahradit jinými blokátory kalciového kanálu či zda nelze zaměnit simvastatin za jiné, s verapamilem neinteragující statiny (pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin). Pokud specialista potvrdí, že jiná terapie není možná, je třeba pacienty informovat o riziku a poučit je o varovných příznacích. Dávku statinu je vhodné znovu vytitrovat a nepřekračovat dávku doporučenou výrobcem při této kombinaci: s verapamilem je možno podávat nejvýše 20 mg simvastatinu a s diltiazemem nejvýše 40 mg simvastatinu<sup>9</sup>. Pacientům je třeba zakázat pít grapefruitovou šťávu, která též zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu i atorvastatinu, a zvat je na pravidelné kontroly. Ještě jednodušší rozhodování má lékař v případě, když hodlá nasadit klarithromycin pacientům se simvastatinem nebo atorvastatinem: místo klarithromycinu je vhodné zvolit jiné antibiotikum, které klinicky významně neinteraguje (z makrolidů je to azithromycin). Alternativně je možné po dobu podávání klarithromycinu vysadit simvastatin nebo snížit dávky atorvastatinu (jak doporučují výrobci těchto statinů).

Ani dobrý počítačový program lékaři nedovolí zachytit interakce s léky, které předepíše jiný lékař nebo které si pacient koupí v lékárně sám, zde může pomoci počítačový program v rukou lékárníka. Lékárník je dokonce oprávněn nevydat lék, zjistí-li závažnou interakci, v případě léku na předpis se jistě bude snažit o kontakt s lékařem. Dokonalý přehled o preskripci konkrétního pacienta mají pouze zdravotní pojišťovny a pacient sám. Proto by měl pacient všem svým lékařům pravidelně ukazovat seznam léků, které užívá, a ukazovat jej i v lékárně. Zdravotní pojišťovny již i v ČR začínají sledovat lékové interakce, tyto informace pak podávají lékařům jako zpětnou vazbu. V některých případech lékaři interakci znají a příslušné problémy u svých pacientů dobře vyřešili (což ovšem nelze z databázi pojišťoven vždy vyčíst), v řadě případů však lékařům pojišťovny pomohou při získávání potřebné odborné informace či motivaci k dalšímu vzdělávání. Nutno upozornit, že pojišťovny

nezískávají informace z lékáren „on line“, a že tedy potenciální lékovou interakci rozeznají až ex-post s odstupem měsíců. Je zřejmé, že každý z uvedených subjektů (lékaři, lékárníci, pojišťovny i pacienti) má své nezastupitelné místo v prevenci nežádoucích lékových interakcí i své „slabiny“. Proto je vhodné, aby spolu komunikovali a vzájemně si sdělovali své poznatky. V každém případě je vhodné podporovat úsilí lékařů, lékárníků i pacientů tak, aby léky přinášely pacientům co největší užitek při co nejmenší možné míře nežádoucích příhod.

### Literatura:

1. Pirmohamed M et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 326: 15-19, <http://www.bmj.com/cgi/reprint/329/7456/15>.
2. Pitt B, Zannad F, Remmew J et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199909023411001>.
3. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of Randomised aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004 351: 543-551 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040135>.
4. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *Br Med J* 2003; 327: 147-149 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1126510/?tool=gateway>.
5. ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574.
6. Vrablík M et al. Kombinace hypolipidemik: jak dále po studii ACCORD? Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře 2010; 2 (3): 100-104.
7. Helin-Salmivaara A, Hutten T, Grönroos et al. Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: a case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 403-408.
8. <http://www.sukl.cz/fluorochinolony-a-riziko-prodlouzeni-qt-intervalu>.
9. Souhrn údajů o přípravku: Zocor® (simvastatin), MSD, 2008, <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC112870.doc>.
10. Stockley's Drug Interactions, 9th edition. Baxter K et al. Pharmaceutical Press 2010.
11. Lékové interakce. Farmakoterapie v klinické praxi. Zieglermeier M, Hein T. Triton 2006. Kompendium lékových interakcí INFOPHARM. Elektronická publikace, verze platná k 1.1.2011, [www.drugagency.cz](http://www.drugagency.cz).
12. McGourtyl JC, Silas JH, Solomon SA. Tolerability of combined treatment with verapamil and beta-blockers in angina resistant to monotherapy. *Postgrad Med J* 1985; 61: 229-232.

## GENERICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Generické léčivé přípravky (generika, z latinského *genero* - rodit) jsou ekvivalenty léčivých přípravků, které mohou přijít na trh po vypršení patentové ochrany originálních léčivých přípravků. Generika obsahují stejnou léčivou látku, mají stejnou farmaceutickou formu, odpovídají přísným pravidlům při vývoji, výrobě a posuzování bezpečnosti a mají stejnou kvalitu, bezpečnost a účinnost jako originální léky.

Generika se na trhu objevují buď s vlastní ochrannou známkou (název se liší od názvu léčivé látky, např. Normaglyc®, Siofor®, obsahující léčivou látku metformin hydrochlorid jako generikum k originálnímu Glucophage®) nebo používají zjednodušený název příslušné léčivé látky (tzv. INN-generika, tento generický název není zákonně chráněn a může ho použít libovolný počet výrobců, například APO-Metformin, Metformin Pfizer, Metformin Bluefish a další). Generika se stala součástí zdravotních systémů ve většině států a výrazně přispívají k omezení nákladů na léky a k lepší dostupnosti a kvalitě zdravotní péče. Ceny generických léčiv musí pokrýt náklady na výrobu a distribuci, ale neobsahují náklady na výzkum a vývoj nové léčivé látky. Obsahují však náklady spojené s vývojem generického léčiva a s procesem jeho registrace (např. náklady spojené s prováděním bioekvivalenčních studií, viz níže v textu). Tyto náklady jsou však výrazně nižší než náklady spojené s vývojem originální léčivé látky.

Uvedení generika na trh je umožněno po vypršení ochranné lhůty (v Evropské Unii je tato lhůta, tzv. exkluzivita dat, 10 let) a patentové ochrany originálního léčivého přípravku. Patentová ochrana je delší (většinou 20 let), ale běží zpravidla od počátku vývoje léčivého přípravku. Exkluzivita dat se počítá od doby registrace léčivého přípravku, po registraci léčivého přípravku se tedy patentová ochrana a exkluzivita dat překrývají.

Generické léky musí vyhovovat stejným standardům (například pokud jde o chemickou totožnost, kvalitu, čistotu a koncentraci), mohou se však lišit v takových charakteristikách, jako je tvar pevné lékové formy, velikost balení, smyslové kvality (včetně zbarvení, chuti, konzervačních přísad) a expirační doby. Pro to, aby bylo generikum prohlášeno za ekvivalent originálního přípravku, musí být splněny dvě zásadní podmínky – farmaceutická a terapeutická ekvivalence.

První zásadní podmínkou je tzv. **farmaceutická ekvivalence** léčivého přípravku. Ta zahrnuje kvalitativní a kvantitativní shodu v léčivé látce (léčivá látka musí mít identickou chemickou strukturu jako v originálním přípravku), shodu ve způsobu podání, disolučním profilu, rozpadavosti, acidorezistenci, řízeném uvolňování léčivé látky a dalších parametrech a shodu ve velikosti dávky a koncentraci léčivé látky v léčivém přípravku. Může se lišit kvalitativním nebo kvantitativním obsahem pomocných látek a může mít i odlišnou (ale obdobnou) lékovou formu (např. tablety místo potahovaných tablet). V případě, že léčivá látka je v generiku ve formě odlišné soli, esteru, etheru, izomeru, směsi izomerů, komplexu nebo derivátu léčivé látky originálního přípravku, mluvíme o alternativních léčivých přípravcích. Za ty jsou také považovány přípravky lišící se lékovou formou, koncentrací nebo rychlostí jejího uvolňování (např. retardované lékové formy).

Druhou zásadní podmínkou je potom **terapeutická ekvivalence**, kterou je možno prokazovat několika přístupy. Tyto přístupy v hodnocení terapeutické ekvivalence závisí na typu léčivého přípravku (zda se jedná o léčivý přípravek chemického nebo biologického/biotechnologického původu) a na způsobu podání (zejména rozdíl v hodnocení perorálních, parenterálních a lokálně působících lokálních léčivých přípravků). Základními

přístupy jsou *studie bioekvivalence*, *klinické studie hodnotící přímo terapeutickou ekvivalenci* a přístupy u *biologicky podobných léčivých přípravků*.

### Bioekvivalence

Pro přípravky chemického původu se k průkazu ekvivalence mezi originálním léčivým přípravkem a generikem používají studie bioekvivalence. Jako bioekvivalentní léčivé přípravky se označují farmaceuticky ekvivalentní nebo farmaceuticky alternativní přípravky, které při zkoumání za standardních experimentálních podmínek vykazují *srovnatelnou biologickou dostupnost*. Generikum chemického původu se systémovou absorpcí lze (ve srovnání s originálním přípravkem) zjednodušeně pokládat za ekvivalentní, pokud při testování stejné dávky za standardních experimentálních podmínek vykazuje srovnatelnou biologickou dostupnost. Biologickou dostupností rozumíme rychlost a rozsah, s nimiž léčivo vstupuje do krevního oběhu a tím získá přístup k místu působení. Biologická dostupnost je stanovována z průběhu koncentrace léčiva v čase a zahrnuje zejména tři parametry: maximální (vrcholovou) koncentraci ( $C_{max}$ ) léčiva v plazmě, čas ( $T_{max}$ ) nutný k dosažení maximální koncentrace léčiva a plochu pod křivkou (AUC) plazmatické koncentrace léčiva v čase. Nejdůležitějším ukazatelem biologické dostupnosti je tzv. *plocha pod křivkou*. Je přímo úměrná celkovému množství nezměněného léčiva v těle. Pro přesné stanovení této plochy je nutné odebírat vzorky krve v častých časových intervalech a po dostatečně dlouhou dobu sledovat skutečně kompletní vylučování léčiva (délka tohoto sledování je závislá na eliminačním poločase hodnoceného léčivého přípravku). Léčivé přípravky mohou být považovány za bioekvivalentní, pokud se křivky jejich plazmatických koncentrací v podstatě překrývají (90% konfidenční interval pro parametry AUC a  $C_{max}$  by měl být zahrnut v akceptačním rozmezí 80-125 %). Neznamená to však, jak je někdy mylně interpretováno, že bioekvivalentní léčivý přípravek může dosahovat rozmezí účinnosti 80-125 % originálního léčivého přípravku. U přípravku s nízkým terapeutickým indexem je akceptační interval AUC snížen na 90-111,11 % (a v případech, kdy je parametr  $C_{max}$  důležitý pro bezpečnost, účinnost nebo monitorování hladin léku, je rovněž použito rozmezí 90-111,11 %). Naopak v případě vysoce variabilních léčivých přípravků (highly variable drug products, HVDP), tj. v případě, že intrasubjektivní variabilita parametrů je více než 30 %, provádějí se bioekvivalenční studie se složitějším, tzv. replikovaným designem. Složitější a přísnější je také provádění bioekvivalenčních studií v případě léčivých přípravků s nelineární farmakokinetikou, kdy může být vyžadován větší počet bioekvivalenčních studií (např. jedna s nejvyšší a jedna s nejnižší dávkou).

Hodnocení klinických studií tedy probíhá na základě výše uvedených farmakokinetických parametrů (AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ), které se musí nacházet ve stanoveném rozmezí. Jinými slovy, přípravek je možno považovat za bioekvivalentní, pokud není rychlost a rozsah absorpce generika významně odlišná od rychlosti a rozsahu absorpce původního léčivého přípravku při podání ve stejné dávce (respektive dávkách) účinné látky za standardních podmínek. Stanovení bioekvivalence vychází z předpokladu, že obsahuje-li léčivý přípravek látku, která je chemicky totožná a je dodávána na místo svého působení stejnou rychlostí a ve stejném rozsahu jako jiný léčivý přípravek, přípravek je potom ekvivalentní a lze jej užívat místo jiného přípravku. Bioekvivalenci lze tedy objektivně prokazovat u přípravků se systémovou absorpcí (zejména u perorálních lékových forem). U jiných lékových forem se používá jiných přístupů ke zhodnocení terapeutické ekvivalence.

Nejčastějším prokázáním bioekvivalence je provedení studie bioekvivalence *in vivo*, kdy se u zdravých dobrovolníků (případně u dobrovolníků z řad pacientů v případě, že z etických důvodů není možné podat léčivý přípravek zdravým dobrovolníkům) sledují výše zmiňované farmakokinetické parametry (zejména rychlost a rozsah absorpce léčivé látky) originálního léčivého přípravku a jeho generického ekvivalentu. V případě alternativních léčivých přípravků by měla být provedena tato studie bioekvivalence *in vivo*. V případech, kdy je léčivá látka v generiku naprosto identická s originálním přípravkem, lze v někdy upustit od *in vivo* studie a nahradit ji *in vitro* studií bioekvivalence (avšak pouze v případech, kdy léčivá látka je vysoce rozpustná a vysoce permeabilní), která je provedena na základě *in vitro* srovnání disolučních profilů (tzv. BCS – Biopharmaceutics Classification System – based biowaiver). Tento přístup je navíc možno použít jen u léčivých přípravků, které nemají nízký terapeutický index a u léčivých přípravků s přímým uvolňováním.

Studie bioekvivalence nejsou vyžadovány, pokud je léčivým přípravkem parenterální roztok nebo plyn. V případě parenterálních roztoků je však požadováno, aby byl v léčivém přípravku i stejný obsah pomocných látek jako v přípravku originálním. V opačném případě je třeba opět přistoupit ke studii bioekvivalence kvůli průkazu možné interakce mezi pomocnou látkou/pomocnými látkami a léčivou látkou.

Pro další formy (např. léčivé přípravky s řízeným uvolňováním, fixní kombinace léčiv, transdermální systémy) se aplikuje celá řada dalších doporučení vydaných Evropskou lékovou agenturou. V případě bioekvivalenčních studií se tedy nejedná o pouhé srovnání dvou libovolných přípravků, provádění těchto studií se řídí velmi přísnými pravidly tak, aby byla zajištěna bezpečnost a účinnost potenciálního generika.

### Přímé prokázání terapeutické ekvivalence

V případech, kdy není možné provést farmakokinetickou studii, je nutno prokázat terapeutickou ekvivalenci přímo. Toto se týká zejména lokálně působících lokálně podávaných léčivých přípravků (např. oční kapky, masti, ale také inhalační kortikosteroidy aj.). U těchto forem se provádějí studie, které přímo srovnávají shodný léčebný efekt originálního přípravku a generika. Někdy je požadován současně průkaz účinnosti nejen oproti srovnávací léčbě, ale i oproti placebo. Přitom platí stále pravidlo, že generický léčivý přípravek musí být farmaceuticky ekvivalentní originálnímu. Takové prokazování terapeutické ekvivalence je finančně nákladnějším procesem než prosté stanovení bioekvivalence.

### Biologická podobnost

Generika v pravém slova smyslu se týkají léčivých přípravků chemického původu, pro léčivé přípravky biologického a biotechnologického původu je však správnější označení „biosimilars“, tzv. *podobné biotechnologické léčivé přípravky*. „Biosimilars“ jsou tedy obdobou generik chemických léčivých přípravků. Spadají sem léčivé přípravky obsahující jako léčivou látku biotechnologicky vyrobené proteiny, imunologické léčivé přípravky jako jsou vakcíny, krevní deriváty, monoklonální protilátky a další. K prokázání biologické podobnosti je nezbytná molekulární i biologická podobnost léčivé látky, dosáhnout naprosto shodnosti v případě „biosimilars“ většinou není možné. Analogicky ke generikům chemického původu by měla být totožná forma léčivého přípravku (např. injekční roztok), jeho síla a způsob podání (např. subkutánně). U „biosimilars“ je rovněž prokazována přímá terapeutická ekvivalence

## GENERICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

a jejich bezpečnost. „Generika“ k biologickým a biotechnologickým přípravkům jsou tedy posuzována přísnějším postupem než jejich chemické protějšky a na „biosimilars“ je v daleko větší míře pohlíženo jako na nové léčivé přípravky.

### Farmaceutická omezení generické substituce

Generika v naprosté většině případů představují rovnocenný ekvivalent originálním léčivým přípravkům. Registrace generik se řídí přísnými pravidly jako registrace jakéhokoliv jiného léčivého přípravku a je tak zajištěna jejich kvalita, bezpečnost a účinnost. Přesto existují některé skupiny léčivých přípravků, u kterých se zaměnitelnost generika a originálního přípravku nedoporučuje. V FI č. 2/2008 jsme se věnovali možnostem generické substituce, kterou umožňuje lékárníkovi zákon o léčivech č. 378/2007 platný od 31.12.2007 a současně jsme upozornili na farmaceutická omezení generické preskripce i substituce.

Přehled základních omezení pro generickou záměnu, který není žádným způsobem vyčerpávající, znovu zveřejňujeme. V níže uvedených situacích může být preferován výdej konkrétního obchodního názvu přípravku.

#### Léky s úzkým terapeutickým rozhraním

antikonvulziva – karbamazepin, fenytoin, valproát sodný, primidon

digitaliny – digoxin, digitalin

theofoliny

chinidiny orální antikoagulancia

diuretika (obzvláště u velmi starých pacientů)

#### Lékové formy

roztoky nebo prášky pro dávkovací inhalátory (zvláště když pacient má potíže s ovládnutím zařízení)

přípravky s řízeným uvolňováním, včetně transdermálních systémů (hlavně když určitá léčivá látka je obsažena v různých typech systémů pod různými firemními názvy)

topické formy (pro vysoce účinné látky)

#### Pacienti v určitém riziku při změně léku

epileptici

velmi staré osoby (zvláště se srdečním onemocněním)

diabetici (pokud monitorování léčby není adekvátní)

astmatici (když ještě nejsou zvyklí ovládat různé dávkovače)

osoby se známou alergií na konkrétní pomocné látky

Tento výčet nebere v úvahu psychologické a psychosociální aspekty, které mohou také ovlivnit rozhodnutí pacienta souhlasit s generickou substitucí. Dospělí i děti mohou odmítat pomocné látky určité chuti nebo zápachu a nemusí pokračovat v léčbě, pokud lék takové látky obsahuje. Další pacienti z osobních, kulturních, náboženských či jiných důvodů dávají přednost jedné lékové formě před jinou (pevná versus tekutá, krém versus roztok, nealkoholické složení, nepřítomnost zvířecí želatiny atd.). Někteří pacienti mohou mít potíže s určitým typem balení, jako jsou bezpečnostní uzávěry nebo špatně značené dávkování odměrky.

Je zcela opodstatněné, že pacientovi by mělo být umožněno vybrat si podle tvaru léku, chuti a ceny mezi různými přípravky obsahujícími stejnou látku ve stejné dávce, se stejným způsobem podání. To platí zvláště pro obvyklá analgetika (např. paracetamol) a často předepisovaná antibiotika (např. amoxicilin, rodiče mohou dát přednost určitým přípravkům pro své děti, protože znají např. konkrétní odměrku). Někteří pacienti preferují levnější přípravek. Pokud bereme výše zmíněná farmakoterapeutická rizika v úvahu, není žádný důvod odmítnout takovou žádost pacienta.

## PODĚKOVÁNÍ

### Děkujeme všem autorům, kteří pro náš bulletin připravovali články v roce 2011 jmenovitě:

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., MUDr. Michal Fanta, MUDr. Petra Fialová, MUDr. Magdalena Horníková, MUDr. Pavel Jansa, doc. MUDr. Pavel Kohout, CSc., doc. MUDr. Petr Kučera, PhD., MUDr. Michal Prokeš, MUDr. Hana Roháčová, CSc., doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum, Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyr, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3.LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52 000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

