

### Obsah

Chronické virové hepatitidy – 1. část .....	1
Možnosti použití neregistrovaného léčivého přípravku – 2. část .....	3
Poděkování .....	4

## CHRONICKÉ VIROVÉ HEPATITIDY – 1. ČÁST

### Chronická infekce virem hepatitidy B

Virem hepatitidy B (HBV) je ve světě infikováno asi 350 mil. lidí, u 25 % infikovaných osob jsou důsledky HBV infekce příčinou smrti. V přímé souvislosti s infekcí umírá ve světě kolem 1 miliónu lidí ročně. Závažné jaterní poškození vyvolané virem HBV patří mezi indikace k transplantaci jater (obvykle představuje až 5 % všech transplantací). Dostupné terapeutické možnosti přinášejí jak krátkodobý, tak dlouhodobý efekt, léčba je „cost effective“, což znamená, že při dodržení indikačních kritérií je léčba levnější nežli péče o pokročilá stadia jaterního onemocnění<sup>1,2/</sup>.

#### Terminologie

Akutní infekce	virus je z organismu eliminován během 6 měsíců od vzniku infekce
Chronická infekce	virus je v organismu přítomen po dobu delší nežli 6 měsíců

#### Průběh onemocnění

HBeAg pozitivní varianta („divoký“ typ viru)	Virus vysoce replikuje (vysoká sérová HBV DNA v IU/ml) a secernuje HBeAg do séra.
HBeAg negativní varianta	Virus replikuje většinou minimálně (nízká sérová HBV DNA v IU/ml). Existují však případy s významnou a vysokou replikací (vysoká HBV DNA v IU/ml), kdy v důsledku mutací virového genomu nedochází k sekreci HBeAg do séra.

Imunotolerance	Imunitní systém hostitele přítomnost viru v hepatocytech toleruje, nedochází k zániku infikovaných hepatocytů (v laboratorním nálezu jsou charakteristicky normální hodnoty ALT, AST). Může se vyskytnout v případech HBeAg pozitivní i negativní varianty onemocnění.
----------------	--

Imunoeliminace	Imunitní systém reaguje na přítomnost HBeAg na membráně napadených hepatocytů a dochází k zániku buněk – podklad pro hepatitidu v histologickém slova smyslu. Může se vyskytnout v případech HBeAg pozitivní i negativní varianty onemocnění.
----------------	---

Výše popsané varianty průběhu onemocnění nepředstavují samostatné nosologické jednotky či striktně oddělené fáze onemocnění. Jednotlivé varianty se mohou vzájemně kombinovat či přecházet jedna v druhou.

#### Terapeutické možnosti

##### Peginterferon alfa-2a

Peginterferon alfa-2a (PEGASYS 180 µg a 135 µg, inj.sol.) je vyroben vazbou větveného monomethoxypolyethylenglykolu na molekulu interferonu alfa-2a (IFN alfa-2a)<sup>3/</sup>. Větvený polyethylenglykol (PEG) je tvořen 2 řetězci monomethoxyPEG, z nichž každý má molekulovou hmotnost přibližně 20 kDa. Místem vazby PEG na molekulu IFN alfa-2a je aminokyselina lysin v řetězci interferonu. Peginterferon alfa-2a vykazuje až 100násobnou redukci clearance ve srovnání s konvenčním IFN alfa-2a. PEGASYS také vykazuje 7× zvýšený absorpční poločas proti konvenčnímu IFN alfa-2a a 10× delší sérový poločas. Maximální sérová koncentrace je dosažena mezi 72. a 96. hodinou od aplikace. Důležitou vlastností přípravku PEGASYS je i to, že ke konci dávkovacího intervalu (1 týden) vykazuje vyšší sérové hladiny interferonu nežli při použití PEG o nižší molekulové hmotnosti. Všechny zmíněné farmakokinetické parametry umožňují aplikaci přípravku v jednotýdenním intervalu.

##### Peginterferon alfa-2b

Peginterferon alfa-2b (PEGINTRON 100 µg, 120 µg a 150 µg, inj. pso. lqf.) je konjugát molekuly lineárního PEG o molekulové hmotnosti 12 kDa a IFN alfa-2b. Pegylovaný a konvenční interferon se téměř neliší rychlostí vstřebávání po aplikaci, srovnatelný je také distribuční objem. Parametrem, ve kterém je největší rozdíl, je vylučování, které je 10× pomalejší u přípravku PEGINTRON nežli u konvenčního přípravku INTRON A. INTRON A je po jednorázovém podání vyloučen do 24 hodin, kdežto kompletní clearance přípravku PEGINTRON v dávce 0,5 µg/kg vyžaduje více než 96 hodin.

##### Nežádoucí účinky pegylovaných interferonů

Nežádoucí účinky (NÚ) pegylovaných interferonů jsou typově zcela shodné s konvenčními interferony<sup>4/</sup>. Zdá se, že pegylace a rozdílné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti vedou k tomu, že NÚ jsou mírnější, některé z nich se vyskytují i vzácněji ve srovnání s konvenčními interferony. Např. flu-like příznaky nebývají tak intenzivní, mohou však přetrvávat déle. Standardním NÚ obou typů PEG-IFN je různě závažná leukopenie v důsledku myelosupresivního efektu PEG-IFN. Leukopenie patří mezi nejčastější důvody redukce dávky PEG-IFN.

##### Virostatika blokující replikační cyklus HBV

Inhibitory replikace HBV můžeme dělit na *nukleosidová* a *nukleotidová analoga*. Pro dosažení inhibice replikace HBV je základní

a obecnou podmínkou to, že uvažovaná látka musí být zcela fosforylována intracelulárně pomocí kináz hostitelské buňky, protože kinázová aktivita není ve výbavě HBV. Vysoká specifita účinku (nulová interference se syntézou lidské DNA) je dána tím, že se volí L-isomery, protože tyto nejsou rozpoznávány eukaryotickými DNA polymerázami<sup>7</sup>.

### Nukleosidová a nukleotidová analoga

Mechanismus inhibice replikace HBV spočívá v tom, že jakmile jsou nukleosidy/nukleotidy fosforylovány do podoby trifosfátu, jsou rozpoznány virovou reverzní transkriptázou jako falešný substrát a jsou inkorporovány na 3' konec DNA řetězce místo přirozených 2'-deoxynukleosid-5'-trifosfátů. A protože nemohou přimout další nukleotid, dochází k zablokování syntézy DNA.

Prvním lékem, který našel klinické uplatnění v léčbě HBV infekce, byl *lamivudin*, který má však v současné době pouze velmi okrajový význam. Do této skupiny patří ještě emtricitabin, elvucitabin, valtorcitabin, telbivudin a entekavir.

Mezi *nukleotidová analoga* řadíme adefovir a tenofovir, které se od předchozí skupiny liší tím, že obsahují fosfonátovou skupinu. Fosfonátová skupina je příčinou vysoké stability celé molekuly, protože nemůže být hydrolyzována intracelulárními fosfatázami. Tyto léky si udržují vysokou antivirovou účinnost po několik dnů od jejich podání. Všechny přípravky této skupiny jsou podávány ve formě „pro-drug“ tak, aby byla optimalizována jejich biodostupnost.

### Rezistence na virostatika

O rezistenci na virostatika můžeme hovořit v několika rovinách. Základní používané pojmy jsou:

- **Virologický breakthrough:** vzestup sérové HBV DNA o  $> 1 \log_{10}$  nad limit detekce po dosažení virologické odpovědi při pokračující terapii.
- **Virový rebound fenomén:** vzestup sérové HBV DNA nad 20.000 IU/ml nebo nad vstupní hodnoty po dosažení virologické odpovědi při pokračující terapii.
- **Biochemický breakthrough:** vzestup aktivity ALT nad horní hranici normy po dosažení normalizace při pokračující terapii.
- **Genotypová rezistence:** detekce mutací, o nichž je známo z *in vitro* studií, že způsobují rezistenci na nukleos(t)idový analog, kterým je léčba vedena.
- **Fenotypová rezistence:** *in vitro* konfirmace, že vzniklá mutace snižuje citlivost viru (vzestup inhibičních koncentrací) na nukleos(t)idový analog, kterým je léčba vedena.

Molekulárním podkladem vzniku rezistence je většinou bodová mutace v oblasti genu pro reverzní transkriptázu HBV. Klinickým důsledkem takové skutečnosti je pak to, že mutovaný enzym pracuje s přirozenými substráty – replikace viru se obnovuje. Například po 4 letech užívání lamivudinu je až 70 % osob rezistentních (lék u nich nemá účinek), kdežto v případě adefoviru je to po 4 letech pouze 18 %<sup>6</sup>.

Zvláštní postavení z pohledu vzniku rezistence a rezistenci podmiňujících mutací mají dvě látky, entekavir a tenofovir. Obě patří mezi látky mající tzv. vysokou genetickou bariéru vzniku rezistencí. U tenofoviru zatím dosud žádná rezistence nebyla na světě oficiálně popsána, a to ani u pacientů, kteří jej užívali 5 let. Přesnější znalosti máme u entekaviru. Zde je potřeba ke vzniku 3 mutací v různých oblastech virového genomu k tomu, aby došlo ke vzniku virologické rezistence. Pravděpodobnost tohoto děje je relativně malá, proto i rezistence na entekavir je poměrně vzácná. Výjimkou jsou případy,

kdy je entekavir podáván jako lék druhé volby osobám, které byly léčeny lamivudinem a u kterých vznikla na lamivudin rezistence. Při rezistenci na lamivudin by tedy z tohoto důvodu měl být zvolen jiný postup, nežli je změna lamivudinu za entekavir.

### Indikační kritéria zahájení protivirotické terapie

Protivirotickou léčbu lze zahájit v určitých případech akutní virové hepatitidy B s těžkým průběhem, nicméně kritéria pro zahájení léčby při akutní virové hepatitidě B nejsou zdaleka tak dobře definována jako kritéria pro zahájení terapie chronické HBV infekce. V případech fulminantní akutní hepatitidy B je nejdůležitější včas určit pacienty profitující z urgentní transplantace jater (King's College kritéria).

V případech chronické hepatitidy B je z dlouhodobých studií známa asociace všech významných komplikací onemocnění (progrese fibrózy a rozvoj jaterní cirhózy, vznik HCC) s úrovní virové replikace měřenou pomocí sérové hladiny HBV DNA (IU/ml). Hladina HBV DNA je proto základním kritériem při úvahách o zahájení protivirotické léčby. Hranice pro zahájení léčby byla stanovena na 2000 IU/ml pro HBeAg pozitivní i negativní variantu onemocnění. Nejde však o parametr jediný, v každém konkrétním případě je třeba zvážit i parametry jako je věk nemocného, biochemickou aktivitu (sérovou hladinu ALT) či histologickou aktivitu a pokročilost jaterního onemocnění.

### Cíle protivirotické léčby

Základním cílem léčby je dosažení pokud možno trvalé suprese virové replikace. Eliminace viru (eliminace HBsAg či kompletní sérokonverze v HBs systému) je současnými variantami protivirotické léčby dosahováno pouze velice výjimečně. Je-li dosaženo trvalé suprese virové replikace, dochází k vysoce pozitivnímu ovlivnění dlouhodobého průběhu a prognózy jaterního onemocnění v daném případě (pokles zánětlivé aktivity, zastavení progresu či dosažení regrese jaterní fibrózy, oddálení transplantace jater, snížení rizika vzniku HCC, zlepšení jaterních funkcí u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou apod.).

### Strategie protivirotické léčby

Z pohledu trvání terapie bývají terapeutické možnosti děleny na:

- a) **časově definovanou léčbu** – sem se řadí interferon-alfa. V indikaci chronické HBV infekce je jednoznačně upřednostňován interferon pegylovaný. Základním léčebným režimem je Pegasys 180 µg s.c. 1× týdně po dobu 48 týdnů.
- b) **časově neomezenou léčbu** – do této skupiny se řadí tzv. perorální virostatika: nukleosidová či nukleotidová analoga (tenofovir, entekavir, adefovir, lamivudin).

V ČR registrované přípravky:

- entekavir (BARACLUDE 0,5 mg a 1 mg, por.tbl.flm.)
- dávkování: dosud neléčené osoby 0,5 mg p.o. denně, pacienti s rezistencí na předchozí virostatikum 1 mg p.o. denně
- tenofovir 245 mg tbl (VIREAD 245 mg, por.tbl.flm.)
- dávkování: vždy 245 mg p.o. denně
- adefovir-dipivoxyl (HEPSERA 10 mg, por.tbl.nob.)
- lamivudin (ZEFFIX 100 mg, por.tbl.flm.)
- dávkování: lamivudin má již pouze okrajový význam, obvykle se podává 100 mg p.o. denně

### Účinnost terapie chronické HBV infekce

Srovnání základních parametrů účinnosti u jednotlivých léčebných postupů u dvou základních variant chronické HBV infekce ukazuje Tabulka 1 a Tabulka 2.

## MOŽNOSTI POUŽITÍ NEREGISTROVANÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU – 2. ČÁST

Postupem první volby by mělo být obecně podání pegylovaného interferonu alfa – pokud nejsou u pacienta kontraindikace jeho podání. Výhodu podání interferonu je nutno spatřovat v tom, že se jedná o časově definovanou léčbu, a v tom, že v důsledku jeho podání nedochází ke vzniku virových mutací, které vedou ke ztrátě účinnosti virostatik. Kombinace pegylovaného interferonu

s některými virostatiky byla zkoušena, její výsledky však nejsou lepší než výsledky monoterapie pegylovaným interferonem.

Při selhání léčby interferonem nebo při jeho kontraindikacích je indikována terapie perorálními virostatiky. Největší limitací jejich podání je vznik rezistence při jejich dlouhodobém podávání.

**Tabulka 1. Účinnost terapie chronické HBV infekce, HBeAg pozitivní varianta**

Léčivá látka	Délka léčby	HBe sérokonverze po 1 roce léčby (%)	HBV DNA negativita po 1 roce léčby (%) *	Trvanlivost HBe sérokonverze (%)*	HBsAg ztráta
lamivudin	≥ 1 rok	17	40–44	50–80	< 1
adefovir	≥ 1 rok	12	21	91	0
entekavir	≥ 1 rok	21	67	76	2
PEG-IFN	1 rok	27	25	~ 90	3
telbivudin	≥ 1 rok	23	60	~ 80	0

\* Lamivudin – detekce HBV DNA pomocí hybridizace; adefovir, entekavir, peginterferon pomocí PCR.  
# 24 týdnů po terapii

**Tabulka 2. Účinnost terapie chronické HBV infekce, HBeAg negativní varianta**

Léčivá látka	Délka léčby	HBV DNA negativita po 1 roce léčby (%)*	Trvání HBV DNA negativity po skončení léčby (%)**
lamivudin	Neurčitá	60–70	< 10
adefovir	Neurčitá	51	~ 5
entecavir	Neurčitá	90	neurčeno
PEG-IFN	1 rok	63	19
telbivudin	Neurčitá	88	neurčeno

\* Lamivudin – detekce HBV DNA pomocí hybridizace; adefovir, entekavir, peginterferon pomocí PCR.  
\*\* 24 týdnů po terapii

## MOŽNOSTI POUŽITÍ NEREGISTROVANÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU – 2. ČÁST

### Specifický léčebný program (§ 49 zákona o léčivech)

Dalším možným způsobem použití neregistrovaného léčivého přípravku je použití v rámci specifického léčebného programu (SpLP), který zahrnuje i možnost tzv. „použití ze soucitu“ (Compassionate use). SpLP jsou využívány v situaci, pokud není pro účinnou léčbu pacientů, profylaxi a prevenci vzniku infekčních onemocnění nebo stanovení diagnózy dostupný registrovaný léčivý přípravek. Žadatelem o SpLP může být fyzická nebo právnická osoba. Svoji žádost předkládá Ústavu a MZ ČR, Ústav vydává odborné stanovisko, o schválení SpLP rozhoduje MZ ČR. Náležitosti žádosti jsou uvedeny v pokynu SÚKL UST-20 Žádost o vydání stanoviska k návrhu specifického léčebného programu, který je dostupný na webových stránkách Ústavu ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) – Legislativa a pokyny – Pokyny a formuláře – Obecné pokyny a formuláře). Spolu s žádostí o SpLP předkládá žadatel dokumentaci podle § 2 vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků ve znění pozdějších předpisů, tj. prohlášení výrobce, že je schopen a souhlasí s vyrobením požadovaného množství léčivého přípravku, prohlášení distributora či distributorů, že souhlasí se zajištěním distribuce léčivého přípravku pro SpLP, plán SpLP obsahující mimo jiné požadovaný počet balení, předpokládaný počet pacientů, pro něž by měl být SpLP určen, osobu zodpovědnou za průběh SpLP, vymezení skupiny pacientů, pro něž by měl být SpLP schválen a pracoviště, která budou neregistrovaný léčivý přípravek

v rámci SpLP poskytovat/používat, návrh zajištění sledování a hlášení nežádoucích účinků. Dále žadatel předkládá informace o léčivém přípravku v rozsahu souhrnu údajů o přípravku či příručky pro zkoušejícího, event. farmaceutickou dokumentaci k léčivému přípravku. V případě, kdy se jedná o léčivý přípravek, který se dostane do rukou pacienta, je požadováno předložení příbalové informace v českém jazyce. Stanovisko k žádosti o SpLP posílá Ústav na MZ ČR a žadatel. V případě vydání souhlasu MZ ČR s provedením SpLP je tato informace zveřejněna na webu Ústavu [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) – Databáze léků – více informací – Léčivé přípravky ve specifickém léčebném programu. V části textu Důvod ve zvláštním režimu jsou uvedeny bližší informace ke SpLP – pro léčbu kterých pacientů je určen, jaká pracoviště ho smějí používat, kolik je zajištěno balení, jméno distributora, datum schválení a datum do kdy je SpLP platný. Předkladatel SpLP je v případě jeho schválení odpovědný za jeho průběh (sledování nežádoucích účinků, počtu spotřebovaných balení, počtu pacientů a součinnost s Ústavem např. v případě závady v jakosti).

Značení neregistrovaného léčivého přípravku v rámci SpLP zůstává originální, vnější obal je doplněn štítkem „Pro účely specifického léčebného programu“ a balení je doplněno buď příbalovou informací v českém jazyce, nebo informací v rozsahu souhrnu údajů o přípravku. V případě nikde neregistrovaného léčivého přípravku,

který je podáván lékařem, může texty nahradit informace v rozsahu Příručky pro zkoušejícího. Lékař je povinen informovat pacienta nebo jeho zákonného zástupce v případě léčby dětí či osob zbavených svéprávnosti o skutečnosti, že mu bude podán neregistrovaný léčivý přípravek v rámci SpLP.

Podmínky hrazení léčivého přípravku v rámci SpLP nejsou zákonem uvedeny. Léčivý přípravek po vydání souhlasného stanoviska MZ ČR dostane kód SÚKL a dovozce, tuzemský výrobce či předkladatel SpLP může požádat o stanovení ceny a úhrady. Hrazení může být zajištěno pacientem nebo zdravotnickým zařízením nebo může být léčivý přípravek poskytnut zdarma výrobcem (hlavně u „compassionate use“ programu) nebo na základě stanovení ceny a úhrady může být hrazen ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění, ve výjimečných případech i ze státních finančních zdrojů (v případě mimořádné potřeby).

MZ ČR může ve výjimečných případech za účelem zajištění dostupnosti léčivých přípravků významných pro poskytování zdravotních služeb uveřejnit na úřední desce podmínky pro použití, distribuci a výdej neregistrovaných léčivých přípravků v rámci **zvláštního léčebného programu** (dále jen „ZvLP“). Osoba, která na základě zveřejněných informací a v rozsahu podmínek stanovených MZ ČR má zájem uskutečňovat ZvLP, je povinna oznámit tuto skutečnost MZ ČR a Ústavu a na vyžádání prokázat splnění podmínek tohoto ZvLP. Uskutečňovat ZvLP může tato osoba až na základě vydání souhlasu MZ ČR. Požadavky na značení a hrazení léku budou uvedeny v podmínkách ZvLP.

### **Nemocniční výjimka pro přípravky pro moderní terapie (§ 49a a 49b zákona o léčivech)**

Novou možností použití neregistrovaného léčivého přípravku pro moderní terapie je udělení nemocniční výjimky. O její udělení může požádat pouze výrobce léčivého přípravku pro moderní terapie pro přípravky, které jsou vyráběné nestandardně a splňují požadavky dané zákonem o léčivech (více pokyn SÚKL UST-37).

Rozhodnutí o udělení nemocniční výjimky vydává Ústav, bude zveřejněno na webových stránkách Ústavu a bude obsahovat dobu, na kterou je povoleno nemocniční výjimky uděleno, indikace, pro něž je možné léčivý přípravek použít, pracoviště, kde bude léčivý přípravek podáván, a maximální počet pacientů, kterým bude léčivý přípravek podán. Dále bude zveřejněna pro lékaře informace o přípravku v rozsahu souhrnu údajů o přípravku. Nemocniční výjimka bude udělena pouze přípravkům moderní terapie k možnosti jejich užití na území České republiky po splnění všech náležitostí daných zákonem o léčivech. V průběhu vyřizování žádosti o udělení nemocniční výjimky bude posouzena kvalita přípravku, jeho bezpečnost, snášenlivost a účinnost na základě předložených farmaceutických, preklinických a klinických dat.

Přípravky pro moderní terapie v rámci nemocniční výjimky budou distribuovány přímo do zdravotnických zařízení uvedených v povolení na základě žádanky pracoviště. Pokud bude třeba přípravek před podáním pacientovi upravit, bude tato úprava, která je u přípravků moderní terapie posuzována jako příprava, provedena v nemocniční lékárně farmaceutem. Značení přípravků je v českém jazyce.

### **Klinické hodnocení léčiv (§ 51 až 59 zákona o léčivech)**

Zvláštní možností, kdy je možné pro léčbu pacienta použít neregistrovaný léčivý přípravek, je účast v klinickém hodnocení léčivých přípravků. Hodnocené léčivé přípravky v rámci klinického hodnocení dodává zdarma zadavatel klinického hodnocení a jsou určeny pouze pro pacienty či zdravé dobrovolníky, kteří byli do klinického hodnocení na základě splnění vstupních a vyřazovacích kritérií zařazeni a kteří podepsali informovaný souhlas, v němž potvrzují své rozhodnutí zúčastnit se klinického hodnocení. Léčivé přípravky mají značení v českém jazyce a každé balení je označeno štítkem „Pro účely klinického hodnocení“ a identifikací studie (jen výjimečně v případě, že je přípravek podáván lékařem může být schváleno značení v angličtině). Hodnocené léčivé přípravky nesmí být použity pro jiné pacienty, kteří nebyli řádně zařazeni do klinického hodnocení.

## Poděkování

Děkujeme všem autorům, kteří pro náš bulletin připravovali články v roce 2013, jmenovitě:

Mgr. Jitka Bačová, doc. MUDr. Filip Málek, PhD., MUDr. Eva Motyková, MUDr. Karel Nešpor, CSc., MUDr. Hana Roháčková, PhD., MUDr. Jan Stašek, prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc., doc. MUDr. Michal Vrablík, 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 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; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc.; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; 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 12 000 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).**

