

## Obsah

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v roce 2018 – vybrané lékové skupiny .....	1
Poškození jater při léčbě novými (přímými) antikoagulancii – kazuistika z hlášení .....	3

# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV HLÁŠENÉ SÚKL V ROCE 2018 – VYBRANÉ LÉKOVÉ SKUPINY

## Úvod

Všechny léčivé přípravky mohou způsobit některé nežádoucí účinky. Zcela bezpečný léčivý přípravek bez nežádoucích účinků neexistuje, ale je nutné, aby u každého přípravku vysoce převažovaly léčebné benefity nad rizikem nežádoucích účinků. Bezpečnost léčiv je pečlivě sledována od vstupu nového přípravku (nové léčivé látky) do klinické praxe, důležité místo v tomto sledování má systém spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky od lékařů, farmaceutů, dalších pracovníků ve zdravotnictví i od pacientů. Tato hlášení přijímá SÚKL, více informací o hlášení včetně webového formuláře je dostupno na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Mezi další zdroje údajů patří výsledky farmakoepidemiologických studií, poregistračních klinických hodnocení, poregistračních studií bezpečnosti, data z registrů léčivých přípravků, z publikované literatury apod.

System spontánních hlášení přináší cenné údaje z běžné léčebné praxe. Mezi opakovanými podobnými nahlášenými nežádoucími účinky jsou vyhledávány signály o možném novém riziku, které je dále podrobně hodnoceno v kontextu všech ostatních dostupných údajů o bezpečnosti dané léčivé látky. Pokud zachytíme ojedinělé hlášení dosud neznámé reakce pro daný přípravek, nemůžeme zpravidla doložit kauzalitu a zůstává značně nejisté, zda popsání hlášení uvádí skutečný nežádoucí účinek vyvolaný lékem, nebo šlo o náhodnou koincidenci a popsání stav s lékem vůbec nesouvisel. Hlášení z ČR je velmi málo a jen stěží se nám podaří potvrdit nový bezpečnostní signál pouze na základě českých hlášení. Všechna hlášení z ČR však zůstávají nejen v databázi SÚKL pro další možné kumulativní hodnocení údajů z ČR, ale současně jsou odesílána i do celoevropské databáze EudraVigilance a světové databáze WHO (Vigibase) a tvoří tak součást hodnocení velkého množství případů, mezi nimiž se bezpečnostní signály na celosvětové úrovni vyhledávají mnohem snadněji. Proto je velmi důležité hlásit své podezření na závažný, byť neočekávaný nežádoucí účinek. Někdy se potvrdí až během delší doby, zda to byl skutečně nový dosud nepopsaný nežádoucí účinek, taková informace je poté velmi důležitá pro další bezpečnější používání léčiv.

Hlásit se mají ale i podezření na závažné očekávané nežádoucí účinky, tedy i na ty, které jsou již popsány v Souhrnu údajů

o přípravku (SmPC) a Příbalové informaci. I tato hlášení mohou pomoci lepšímu poznání bezpečnostního profilu léčiv – ukáží např., že nežádoucí účinek je závažnější, než se dosud myslelo, že postihuje převážně jen určitou skupinu pacientů, event. může i naznačit větší frekvenci výskytu. V neposlední řadě nám ukazuje reálnou léčebnou praxi, z hlášení můžeme zjistit určité nesprávnosti v používání léčiv a můžeme zlepšit osvětu týkající se bezpečnosti konkrétní léčby.

Pouze podezření na nezávažné očekávané nežádoucí účinky není třeba hlásit, protože ty mohou stěží ovlivnit poměr přínosů a rizik daného přípravku. Pokud však z nějakého důvodu je zdravotník či pacient považuje za významné či jinak zajímavé, může své hlášení také poslat a může si být jistý, že se mu budeme rovněž patřičně věnovat.

Výsledky hodnocení hlášených nežádoucích účinků a signálů o novém riziku jsou následně doplněny do Souhrnu údajů o přípravku mezi zde zveřejněné nežádoucí účinky v bodu 4.8. Tím se stále zlepšuje popis bezpečnostního profilu léčiv. V případě některých závažných nežádoucích účinků mohou být nalezena a zavedena nová doporučení, jak přípravek nadále používat bezpečněji, používání přípravku může být vhodným způsobem omezeno (např. snížením maximálních dávek, kontraindikací pro určité rizikové skupiny pacientů, převedením způsobu výdeje z volného prodeje na výdej pouze na lékařský předpis apod.). V nejzávažnějších případech mohou hlášení nežádoucích účinků být příčinou pozastavení nebo zrušení registrace z bezpečnostních důvodů.

## Přímá antikoagulancia – hlášení nežádoucích účinků z ČR

Během loňského roku SÚKL přijal 126 hlášení podezření na nežádoucí účinek dabigatranu – jedná se o látku s nejméně počtem hlášení ze skupiny antikoagulancií a antitrombotik (tj. léčiv spadajících do ATC skupiny B01A). Každým rokem počet hlášení na skupinu přímých antikoagulancií i přímo na látku dabigatran narůstá, což znázorňují i následující počty hlášení v uplynulých letech, ve kterých byl dabigatran označen za podezřelý lék: r. 2014 - 20 hlášení,

r. 2015 - 8 hlášení, r. 2016 - 28 hlášení, r. 2017 - 79 hlášení, r. 2018 - 126 hlášení. Zvyšující se počet hlášení je dán nejen vyšší mírou hlásivosti oproti předchozím rokům, ale především zvyšující se spotřebou dabigatranu v ČR.

Velká většina nahlášených případů pro dabigatran v roce 2018 souvisela s krvácivými komplikacemi, a to například metroragií, rektálním krvácením, nitrolebním krvácením, gastrointestinálním krvácením, kožním krvácením, hematurií, krvácejícím žaludečním vředem, hemoptýzou či dále nespecifikovaným pooperačním krvácením. Celkem 19 případů bylo fatálních. Průměrný věk dotčených pacientů byl přibližně 79 let. Jedním z hlášení, které jsme obdrželi od lékaře, byl případ pacienta ve věku 76 let, u kterého došlo k projevu prvních nežádoucích příznaků až po 5 letech léčby dabigatranem. Jednalo se o nezastavitelné gastrointestinální krvácení doprovázené septickým šokem, jehož následkem pacient zemřel. Dále byl zaznamenán případ pacienta užívajícího dabigatran v dávce 150 mg 2x denně, který utrpěl selhání ledvin společně s krvácením z konečnicku. Pacient byl ve věku 71 let a nejspíše jeho nedostačující funkce ledvin zapříčinila vyšší hladinu léčiva v krevní plazmě, což zároveň souvisí s vyšší pravděpodobností výskytu nežádoucích účinků. Pacient byl včas hospitalizován a jeho zdravotní stav se podařilo upravit.

Další látkou řadící se do skupiny přímých orálních antikoagulantů (DOAC) je rivaroxaban, ke kterému SÚKL v roce 2018 obdržel 9 hlášení, což je o 3 hlášení více, než bylo přijato v předcházejícím roce. Žádný z těchto hlášených případů neměl fatální následky. U jednoho pacienta došlo k alergické kožní reakci popisované jako svědění kůže celého těla a pocit pálení kůže. Po vysazení léku tyto projevy během 2 dnů zcela ustoupily. Alergická reakce, alergická dermatitida a pruritus patří dle příslušného SmPC mezi známé, tedy očekávané nežádoucí účinky v souvislosti s podáním rivaroxabanu. Další hlášení zahrnovala nežádoucí účinky jako například akutní subdurální hematom, menorigie, krvácení z dásně a ústní dutiny, otok a bolest dolních končetin či průjem.

Na látku apixaban jsme v loňském roce obdrželi 10 hlášení. Celkem 3 z těchto případů byly fatální. V sedmi ze zmiňovaných deseti hlášení se mezi reakcemi vyskytovaly projevy související s krvácivou příhodou. V jednom z případů pacient vlastní chybou užíval vyšší dávku apixabanu, než mu byla předepsána lékařem. To vedlo k hematurii a análnímu krvácení. Po příslušném poučení ze strany lékaře pacient již dále užíval svůj lék správně, bez zaznamenání jakýchkoli dalších krvácivých projevů. Další případ popisoval oběhový kolaps pacientky hospitalizované na jednotce intenzivní péče, ke kterému došlo v návaznosti na melénu a silné zvracení vzhledu kávové sedliny. Další hlášené případy zmiňovaly například gastrointestinální potíže, alergické projevy v podobě exantému, intracerebrální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu či pád pacienta doprovázený zlomeninou a krvácením z rány, u kterého však vzhledem k široké škále užívaných léků a přidružených onemocnění nebylo možné podezření na souvislost s apixabanem potvrdit ani vyloučit.

Na látku edoxaban, která je v ČR používána teprve krátce, přišla v r. 2018 jen 2 hlášení. Reakce v hlášeních popisovaly otok nohy, svědící vyrážku, bolest břicha, průjem a zvracení.

### Nežádoucí účinky dalších lékových skupin hlášené SÚKL

SÚKL shromažďuje, zpracovává a hodnotí veškerá hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv, která jsou nahlášena z ČR lékaři, farmaceuty či jinými zdravotnickými pracovníky nebo pacienty. K hlášením z ČR SÚKL zpracovává každoroční souhrn všeho, co bylo za uplynulý rok ve větším počtu nahlášeno na jednotlivé léčivé přípravky a jejich skupiny. Tyto souhrny jsou publikovány v informačním zpravodaji Nežádoucí účinky léčiv, který SÚKL vydává od r. 2008, a všechna čísla jsou dostupná na <http://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>.

Přetiskujeme zde zpracování hlášení na některé skupiny léčiv za r. 2018, které bylo zveřejněno v čísle 2/2019 informačního zpravodaje, vydaného 14. 6. 2019. V uvedeném čísle je navíc souhrnné zpracování hlášených podezření na nežádoucí účinky vakcín. Souhrny hlášených podezření na nežádoucí účinky dalších skupin léčiv budou součástí čísla 3/2019, které vychází v září.

### Antiepileptika

V roce 2018 bylo na SÚKL nahlášeno celkem 55 případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antiepileptik, to je o 7 více než v roce předešlém.

Hlášení se týkala léčivých látek pregabalin, levetiracetam, lamotrigin, valproát, klonazepam, gabapentin, perampanel, brivaracetam, primidon, fenytoin, karbamazepin, eslikarbazepin, lakosamid, topiramát.

Nejčastější byla hlášení na léčivé přípravky s obsahem pregabalínu (11 případů). Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky pregabalínu patří bolesti hlavy, svalů a kloubů nebo nevolnost.

Druhou nejčastěji se vyskytující látkou v hlášení s antiepileptiky byla látka levetiracetam (7 případů) a lamotrigin (7 případů). U levetiracetamu jsou popisovány bolesti hlavy, agresivita, nevolnost a zvýšené jaterní enzymy. U lamotriginu se objevily závažné nežádoucí účinky v podobě Steven-Johnsonova syndromu (2 případy). V prvním případě šlo o 31letého muže a v druhém o 10letou pacientku, u které se Steven-Johnsonův syndrom objevil až po 6 týdnech od začátku terapie lamotriginem. V souvislosti s lamotriginem byl dále hlášen generalizovaný exantém a poruchy nálad. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou známé a jsou popisovány v informaci o přípravku (SmPC, PIL).

V počtu 6 případů se v hlášení objevily přípravky s obsahem valproátu, klonazepamu a gabapentinu, kdy mezi nahlášenými nežádoucími účinky byla nechut k jídlu, ale i přírůstek hmotnosti, úzkost a ospalost. Zmíněné nežádoucí účinky jsou očekávané a jsou uvedeny v informacích o přípravku (SmPC, PIL).

### Antidiabetika

#### Perorální antidiabetika

V roce 2018 bylo na SÚKL nahlášeno 64 případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním perorálních antidiabetik.

V porovnání s rokem 2017 došlo k poklesu hlášení o cca 20 případech. V předchozím roce totiž z jednoho literárního článku vycházelo 23 hlášení, jednalo se o dlouhodobě sledované pacienty s metforminem indukovanou laktátovou acidózou.

Z celkového počtu přijatých hlášení se jich 35 týkalo metforminu – ve 23 případech byl užíván pouze metformin, ve 12 metformin v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v případech s metforminem patří: bolest břicha, gastrointestinální dyskomfort, průjem, zácpa, hypoglykémie. Laktátová acidóza v souvislosti s užíváním metforminu hlášena nebyla.

Dále byla přijata hlášení na glimepirid, glipizid, gliklazid, sitagliptin, linagliptin, pioglitazon, empagliflozin, liraglutid, dulaglutid, dapagliflozin, kanagliflozin, repaglinid. Ve dvou případech byl hlášen bulózní pemfigoid v souvislosti s léčbou linagliptinem. Mezi často uváděnými nežádoucími reakcemi v těchto hlášeních byly dekompenzovaný či špatně kontrolovaný diabetes, hypoglykémie, hyperglykémie, zvýšení hmotnosti, trávicí potíže, ketoacidóza, nedostatečný účinek léku, kožní a alergické reakce, reakce v místě vpichu, infekce močových cest. Hlášené nežádoucí účinky odpovídaly údajům popsáným v informacích o přípravku (SmPC).

### Inzuliny

V roce 2018 bylo přijato celkem 28 hlášení podezření na nežádoucí účinek, což je dvojnásobek hlášení přijatých v roce 2017. V 5 případech byla terapie inzulinem kombinována s perorálními antidiabetiky (nejčastěji se jednalo o metformin, v jednom případě pak s empagliflozinem a liraglutidem). Nejčastěji hlášenými nežádoucími

reakcemi jsou nedostatečně kompenzovaný / špatně kontrolovaný diabetes mellitus, nedostatečná účinnost léku, zhoršení diabetu, dekompenzovaný diabetes, přírůstek hmotnosti, trávicí potíže, vzestup glykémie, hypoglykémie, reakce v místě injekce, reakce související s prostředkem – únik látky, špatná dávka.

### Betablokatory

Celkem 33 hlášení podezření na nežádoucí účinek týkajících se látek ze skupiny betablokátorů bylo přijato na SÚKL v roce 2018, což je o osm hlášení více než v roce 2017. 10 případů souviselo s užíváním metoprololu a 10 s užíváním bisoprololu. V 6 případech byl podezřelým betaxolol, ve 3 nebivolol, obdrželi jsme také 2 hlášení na karvedilol a po jednom na atenolol a acebutolol. Výše uvedená hlášení obsahovala poměrně široké spektrum nežádoucích reakcí, např. dýchavičnost, dvojité vidění, kašel, ztrátu vlasů, únavu, slabost, poruchy spánku, nevolnost, zácpu, průjem, hypertenzi, hypotenzi a různé projevy alergické reakce.

### Blokátory kalciového kanálu

V roce 2018 bylo nahlášeno celkem 23 podezření na nežádoucí účinek týkající se léčivých přípravků ze skupiny blokátorů kalciových kanálů, což je o sedm hlášení více než v roce předchozím. 12 případů souviselo s užíváním amlodipinu, blokátoru kalciového kanálu III. generace. Dále byla přijata 4 hlášení na nitrendipin, 3 hlášení na felodipin, 3 hlášení na verapamil a 1 hlášení na lerkanidipin. U amlodipinu byly hlášeny reakce: hypertenzní krize, hypotenze, otok dolních končetin, tlak v očích a různé projevy alergické reakce (pruritus, vyrážka, exantém).

## POŠKOZENÍ JATER PŘI LÉČBĚ NOVÝMI (PŘÍMÝMI) ANTIKOAGULANCII – KAZUISTIKA Z HLÁŠENÍ

Používání přímých orálních antikoagulancií (DOAC) je u nás již rutinní záležitostí. Jako první z DOAC se na trhu v ČR objevil v roce 2008 dabigatran (Pradaxa), v roce 2009 následoval rivaroxaban (Xarelto), v roce 2013 apixaban (Eliquis) a konečně v roce 2017 edoxaban (Lixiana).

Jejich hlavní deklarovanou výhodou v porovnání s warfarinem bývá menší výskyt hemoragických komplikací a skutečnost, že není třeba provádět opakované laboratorní kontroly. Ve skutečnosti však nemožnost vytitrovat optimální dávku pro jednotlivé pacienty je spíše nevýhodou. Hemoragické komplikace, o kterých je lékař i pacient dobře informován, se také vyskytují poměrně často (např. ve studiích prevence VTE s rivaroxabanem u 6 684 pacientů nastalo krvácení přibližně u 14 %, závažné krvácení u necelých 2 % pacientů).

V současné době probíhá v Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) hodnocení výsledků observační studie s DOAC, zaměřené na riziko krvácení, účinnost a správné používání dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu, podávaných pacientům s nevalvulární fibrilací síní jako prevence vzniku tromboembolie. Výsledky studie ukazují na rozdíly rizika vzniku krvácení mezi těmito léčivými

látkami. Rovněž vzbuzují obavy, zda jsou v klinické praxi dodržována omezení (kontraindikace), zvláštní upozornění a preventivní opatření obsažená v Souhrnu údajů o přípravku. Přehodnocení studie má za cíl zjistit, zda její výsledky mají dopad na užívání léčivých přípravků v klinické praxi a zda bude nutné provést některé změny v podmínkách užívání a v aktuálních opatřeních k omezení rizika krvácení.

Mezi časté, méně časté až vzácné nežádoucí účinky DOAC však patří také široké spektrum jaterního poškození (od zvýšení aminotransferáz po hepatitidu, může však dojít až k jaternímu selhání). O těchto nežádoucích účincích je mezi lékaři i pacienty mnohem menší povědomí, než o krvácivých komplikacích.

### Kazuistika

SÚKL obdržel hlášení nežádoucího účinku rivaroxabanu, projevujícího se výraznou nauseou, tlakovými bolestmi v epigastriu a pod pravým obloukem žeberním, s následně zjištěným výrazným zvýšením jaterních testů v laboratoři. Subjektivní potíže vznikly již třetí den po nasazení Xarelta, teprve po 10 dnech podávání byla

provedena laboratorní vyšetření, v nichž bylo zjištěno 7násobné zvýšení ALT, 4násobné zvýšení GMT a 3násobné zvýšení AST a ALP. Po vysazení přípravku došlo k plné úpravě laboratorních odchylek teprve po 32 dnech.

Jednalo se o první obdobný případ nahlášený v ČR (abnormalita jaterních funkcí). Avšak při kontrole hlášení z evropské databáze EudraVigilance jsme případů, kódovaných jako „Abnormality jaterních enzymů a funkcí“ nebo „Vyšetření funkce jater“ našli celkem 1 090 (souhrnně pro 4 látky ze skupiny DOAC).

Jedná se o 179 hlášení nežádoucích účinků u pacientů užívajících dabigatran, o 749 hlášení u pacientů užívajících rivaroxaban, o 141 hlášení pacientů užívajících apixaban a 26 hlášení u pacientů užívajících edoxaban. Je třeba poznamenat, že některá hlášení popisují nežádoucí účinky, které se vyskytly při užívání více přípravků najednou, tedy součet hlášení na jednotlivé přípravky je o něco vyšší než celkový počet hlášení.

Tyto případy byly nahlášený z 25 různých zemí EU. Hlásit svá podezření na nežádoucí účinky mohou jak lékaři (nebo jiní pracovníci ve zdravotnictví), tak i pacienti. Hlášení na DOAC pocházela převážně od lékařů. Zvýšení jaterních testů zahrnovalo zvýšené hodnoty především transamináz, ale i bilirubinu, ALP i GMT. Bohužel, ve většině hlášení není uvedena délka trvání zvýšených jaterních testů, ale tam, kde uvedena byla, je průměrné trvání zvýšených hodnot 25 dnů. Rovněž doba nástupu reakce, tj. zvýšení hodnot jaterních testů, není ve většině hlášení uvedena, ale kde ano, je průměrná hodnota 13. den od zahájení léčby. Je však hlášen i případ, kdy zvýšené jaterní testy byly zachyceny již po jednom dni podávání DOAC. U závažnějších poškození jater byl přítomen i ikterus a mezi hlášenými případy byli i pacienti s jaterním selháním a jaterním kómatem. Smrtelně skončilo 43 případů z uvedených 1 090.

Chceme tímto upozornit a připomenout lékařům nutnost hlásit SÚKL závažnější a neočekávané nežádoucí účinky zejména u novějších léků, jakými jsou i DOAC. Hlášení jsou pak vyhodnocována při pravidelně prováděném přehodnocení každého léku a v krajním případě může nová informace o nežádoucích účincích

vést ke změnám doporučení pro používání (jako např. omezení indikací či dávkování, zavedené monitorování pacientů apod.), event. až ke stažení přípravku z trhu.

Rovněž chceme upozornit, že většina podaných hlášení začala subjektivními příznaky horního dyspeptického syndromu, teprve následně v rámci zahájení různých vyšetření bylo zjištěno zvýšení jaterních testů, které vysvětlilo potíže jako nežádoucí účinek podávaných DOAC. Je třeba myslet na tuto možnou příčinu a laboratorně ověřit možnost jaterního poškození dříve, než by byla zahájena zbytečná endoskopická vyšetření. U rizikových pacientů (např. s preexistujícími jaterními poškozeními) se doporučuje po nasazení DOAC pravidelné laboratorní monitorování, aby se včas předešlo závažným formám jaterního poškození.

Veškeré nahlášené údaje o nežádoucích účincích DOAC včetně jaterního poškození poslouží nejen k doplnění a upřesnění údajů o nežádoucích účincích, ale i ke zvýšení bezpečnosti pro naše pacienty.

Připomínáme nutnost seznámit se s možnými nežádoucími účinky u DOAC, které jsou uvedeny v SmPC - údaje se poněkud liší pro jednotlivé látky ze skupiny DOAC. SmPC všech v ČR registrovaných léčivých přípravků jsou dostupné na webu SÚKL – [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), dále přes odkaz Databáze léků a zadáním buď názvu léčivé látky, konkrétního léčivého přípravku nebo ATC skupiny. Rovněž pacientům je třeba připomínat, aby si přečetli Příbalovou informaci u každého léku, který je jim ordinován.

### Literatura

Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al Oral anticoagulants and liver injury: the threat of uncontrolled confounding Heart 2018;104:84. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311916>

Raschi E, Bianchini M, Walter Ageno W et al. Adverse events associated with the use of direct-acting oral anticoagulants in clinical practice: beyond bleeding complications. Pol Arch Intern Med 2016; 126 (7-8):552-561 doi:10.20452/pamw.3529

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. 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 redaktoři:** MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

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

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hýnek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. 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)).

