

Obsah

Farmakoterapie plicního karcinomu – dokončení z čísla FI 11/2022	1
EMA doporučila schválení bivalentní vakcíny Comirnaty pro použití jako booster u dětí ve věku 5–11 let	3
Upozornění SÚKL k přípravě adaptovaných vakcín proti covid-19 před podáním.....	4
Poděkování.....	4

Farmakoterapie plicního karcinomu

Dokončení z čísla FI 11/2022

4) BRAF

Účinnost cílené léčby vůči BRAF mutaci V600E prokázala kombinace BRAF inhibitoru dabrafenibu a MEK inhibitoru trametinibu^{39/}. Ve studii fáze II v první linii léčby tato léčebná kombinace přinesla parciální odpověď na léčbu u 64 % pacientů a medián PFS činil 10,9 měsíce. Pro rozsáhlou klonalitu je obtížné najít cílenou léčbu pro pacienty se širokým spektrem BRAF non-V600E mutací, nicméně je možné, že alespoň pro některé z nich by mohly fungovat BRAF +/- MEK inhibitory, které jsou již nyní k dispozici^{40/}.

Léčba dabrafenibem + trametinibem je standardem léčby pro pacienty s mutací BRAF V600E. Mezi nejčastější nežádoucí účinky této kombinace patří zejména horečka a flu-like syndrom a dále pak gastrointestinální obtíže, hypertenze, kožní obtíže, myalgie, elevace jaterních enzymů, periferní edémy a pneumonitida. U nemocných je kromě jiného nutné pravidelně provádět echokardiografické vyšetření srdce a pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli poruchy vidění z důvodu možného vzniku odchlípení pigmentového epitelu sítnice.

5) NTRK

Larotreklinib v kombinované analýze ze třech předchozích studií fáze I/II u solidních tumorů (včetně 12 nemocných s NSCLC) prokázal ORR 79 % a medián PFS 28,3 měsíce^{41/}. U NSCLC bylo dosaženo odpovědi u 9 z 12 pacientů (tj. 75 %), přičemž doby trvání odpovědi na léčbu zatím nebylo dosaženo.

Entrektinib v obdobné kombinované analýze třech studií fáze I/II u solidních tumorů (opět včetně NSCLC – 10 pacientů) dosáhl ORR 57 % a mediánu PFS 11 měsíců^{42/}. U NSCLC bylo dosaženo ORR u 7 z 10 pacientů (tj. 70 %).

Oba léky jsou nyní standardem léčby pro tyto pacienty. Mezi nejčastější nežádoucí účinky larotreklinibu patří kašel a zvýšení ALT, mezi závažnými jsou u entrektinibu pak nejčastější anémie, nervové obtíže, myalgie, zvracení a zvýšení jaterních transamináz. U entrektinibu se pak nejčastěji projevuje dysgeuzie a zácpa. Pozornost je u něj třeba věnovat vzniku městnavého srdečního selhání, prodloužení QT intervalu, anémii, neutropenii, zvýšení transamináz a manifestaci kognitivních poruch.

6) RET

Selperkatinib (LOXO-292) ve studii fáze I/II dosáhl u pacientů předléčených platinovým doubletem ORR 64 % s mediánem PFS 16,5 měsíce, a u nepředléčených pacientů pak ORR 85 % a mediánu PFS 18,4 měsíce^{43/}.

Výsledky pralsetinibu (BLU-667) byly publikovány na ASCO 2020, ORR u chemoterapií předléčených pacientů s pokročilými NSCLC byla dosažena v 61 % a u nepředléčených pacientů v 73 %^{44/}.

Oba léky jsou nyní standardem léčby pro tyto pacienty. Mezi nejčastější nežádoucí účinky selperkatinibu patří gastrointestinální obtíže, mezi ty závažné pak zvýšení jaterních enzymů, prodloužení QT intervalu, hypersenzitivní reakce, krvácivé poruchy a arteriální hypertenze. U pralsetinibu je to taktéž elevace jaterních enzymů, prodloužení QT intervalu a hemoragické příhody a dále chudokrevnost, leukopenie a arteriální hypertenze. Mezi nejčastější nezávažné nežádoucí účinky pak patří zácpa, průjem, muskuloskeletární bolest, edémy a horečka.

7) cMET

Na základě studie fáze I PROFILE 1001 poukazující na slibnou ORR 44 % u nemocných s cMET skipping 14 mutací byly prováděny studie fáze II METROS a AcSé^{45,46/}. Ty však nedosáhly očekávaných výsledků – léčba krizotinibem vedla pouze k nízkému ORR (okolo 30 %), PFS (2-4 měsíce) i OS (5-8 měsíců). To vedlo k vývoji dalších TKI cílících na mutace v exonu 14. Mezi tyto léky patří i tepotinib a kapmatinib. Tepotinib ve studii fáze II dosáhl ORR 46 %, mediánu PFS 8,5 měsíce a mediánu OS 17,1 měsíce^{47/}. V této studii však není publikováno, zda byl rozdíl mezi předléčenými pacienty a těmi, kteří obdrželi tepotinib v první linii. Toto přináší studie fáze II s kapmatinibem, který u předléčených pacientů dosáhl obdobné ORR (41 %), ale u pacientů v první linii léčby toto číslo bylo vyšší (ORR 68 %). Tito pacienti dosahovali i výrazně vyššího PFS (12,4 měsíce vs. 5,4 měsíce u předléčených nemocných). Ve vývoji je i řada dalších molekul^{48/}. Tepotinib i kapmatinib tedy patrně začínají hrát významnou úlohu u těchto nemocných.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky u zatím neregistrovaného kampatinibu patří periferní edémy, dyspnoe, nauzea / zvracení a elevace kreatininu. U tepotinibu se pak nejčastěji vyskytují periferní edémy, hypoalbuminemie, zvýšení hladiny kreatininu a gastrointestinální obtíže, k častým závažným nežádoucím účinkům řadíme spolu s edémy i intersticiální plicní onemocnění (ILD).

8) HER2

V cílení na HER2 mutace (zejména na exonu 20) doposud většina léků selhávala. V roce 2020 však byla publikována nadějná studie fáze I s trastuzumab deruxtekanem, která u kohorty pacientů s NSCLC (n 11) dosáhla povzbudivého výsledku (ORR 72,7 %, medián PFS 11,3 měsíce). Rovněž je ve vývoji i několik nových TKI^{49/}. Zatím však žádný z nich není standardem léčby.

9) KRAS

Inhibice mutovaného genu KRAS se zdá být dlouhou dobu nemožná. V poslední době však byly publikovány nadějně výsledky pro mutaci KRAS G12C pomocí léčby specifickými kovalentními inhibitory. Jedním z nich je i AMG 510, který u předlčených pacientů dosáhl ORR 54 % a kontroly onemocnění (DCR) 100 %. Mezi další preparáty patří například MRTX 849, který díky nadějným in vivo výsledkům vstoupil do klinické fáze testování^{50,51/}.

Standardem pro druhou linii léčby u pacientů s mutací KRAS G12C je sotorasib (AMG510). Jeho úvodní dávka je 8 tbl. po 120 mg jednou denně s případnou redukcí dávky při intoleranci. Mezi jeho nejčastější nejzávažnější nežádoucí účinky patří zejména gastrointestinální obtíže (průjem, nauzea, zvracení) trvající i přes podpůrnou léčbu, pneumonitida a hepatotoxicita.

Nemocní bez cílitelných mutací

Pembrolizumab byl v první linii NSCLC nejprve studován v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem, kdy prokázal lepší ORR ve srovnání s chemoterapií ve studii KEYNOTE 021^{52/}. Tyto povzbudivé výsledky dále posílila studie fáze III KEYNOE 024, která u nemocných s PD-L1 expresí převyšující 50 % prokázala lepší PFS (primární cíl studie) ve srovnání s chemoterapií. Léčba pembrolizumabem byla spojena i s lepším OS a ORR. Vyloučení ze studie byli nemocní s EGFR mutacemi a ALK translokacemi^{53,54/}. Pembrolizumab se stal standardem pro nemocné s PD-L1 expresí přes 50 %. Podobných výsledků recentně dosáhl i atezolizumab a cemiplimab^{55,56/}. Atezolizumab ve studii fáze III IMpower110 prokázal signifikantní zlepšení OS pro pacienty s vysokou PD-L1 expresí (medián OS 20 vs. 13 měsíců; HR 0,59) léčené atezolizumabem vs. standardní chemoterapií. Cemiplimab (v dávce 350 mg každé 3 týdny) též ve studii fáze III EMPOWER-Lung 1 dosáhl zlepšení OS ve srovnání s chemoterapií u vysokých PD-L1 expresorů (HR 0,57).

Naopak pro pacienty s PD-L1 expresí pod 50 % je standardem volit chemoterapii v kombinaci s imunoterapií. Toto vychází ze dvou studií s pembrolizumabem a též ze studie s nivolumabem + ipilimumabem a i ze studie s atezolizumabem. Nejprve budou představeny dvě studie fáze III v kombinaci pembrolizumab + chemoterapie^{57,58/}. Ve studii KEYNOTE 189 byli zkoumáni nemocní s neskvamózními NSCLC (bez senzitivních mutací EGFR či ALK). První rameno bylo léčeno pemetrexedem a platinovým derivátem a placebem, ve druhém rameni byl k této CHT přidán místo placebo pembrolizumab (200 mg). Následně bylo po 4 cyklech léčby pokračováno v udržovací terapii pemetrexedem a navíc pembrolizumabem či placebem.

Došlo jak k prodloužení OS (HR 0,49; $p < 0,001$), tak i PFS (sekundární cíl). OS bylo prodlouženo bez ohledu na hladinu PD-L1 exprese. Nemocné se skvamózními NSCLC pak zkoumala studie KEYNOTE 407. Zde byla porovnáována CHT v kombinaci karboplatina + paklitaxel (příp. paklitaxel vázaný na albumin - nab-paklitaxel) a pembrolizumabem s CHT a placebem. Následně bylo pokračováno udržovací terapií pembrolizumabem či placebem. Opět bylo dosaženo zlepšení v OS (HR 0,64; $p = 0,0008$) bez ohledu na PD-L1 expresi. Též byla publikována studie fáze III (CheckMate 9LA) poukazující na benefit nivolumabu s nízkou dávkovaným ipilimumabem s úvodními dvěma cykly CHT vůči CHT samotné^{59/}. Rameno studie s imunoterapií signifikantně prodlužovalo OS (HR 0,69; $p = 0,00065$) při přijatelné toxicitě. Možnosti užití atezolizumabu v první linii léčby zkoumalo opět několik studií fáze III. Studie IMpower 150 se zabývala vlivem přidání atezolizumabu k CHT (karboplatina + paklitaxel) s bevacizumabem (s následnou adjuvantní léčbou bevacizumabem +/- atezolizumabem) u pacientů s neskvamózními NSCLC^{60/}. Výsledkem přidání atezolizumabu bylo signifikantní prodloužení jak PFS (HR 0,59; $p < 0,001$), tak OS (HR 0,78; $p = 0,02$) bez ohledu na PD-L1 expresi. V této studii byli rovněž zahrnuti pacienti s EGFR a ALK pozitivitou. I pro tyto skupiny bylo dosaženo lepšího PFS (HR 0,59) i OS (HR 0,54). Studie IMpower 132 pak zkoumala vliv přidání atezolizumabu k CHT (platinový derivát + pemetrexed) s udržovací terapií pemetrexed +/- atezolizumab u nemocných s neskvamózními NSCLC^{61/}. Studie prokázala zlepšení PFS (HR 0,60; $p < 0,0001$), ale ne OS ($p = 0,078$) po přidání atezolizumabu. Atezolizumab byl též zkoumán u skvamózního NSCLC ve studii IMpower 131^{62/}. IMpower 131 randomizovala pacienty na skupiny atezolizumab + karboplatina + paklitaxel, atezolizumab + karboplatina + nab-paklitaxel a karboplatina + paklitaxel. Použití atezolizumabu + karboplatiny + nab-paklitaxelu vedlo opět ke zlepšení PFS (HR 0,715; $p < 0,0001$), ale prozatím ne OS v době první průběžné analýzy – zde bude třeba úplných dat. Studie IMpower 130 měla obdobný design (nab-paklitaxel + karboplatina +/- atezolizumab), ale byla provedena u pacientů s neskvamózními NSCLC^{63/}. Studie vedla ke zlepšení jak OS (HR 0,79; $p = 0,033$), tak i PFS (HR 0,64; $p < 0,0001$).

Možné nežádoucí účinky imunoterapie

Mezi nežádoucí účinky imunoterapie patří nespočet možných autoimunitních projevů postihujících různé orgánové systémy, zejména pak pneumonitida, hepatitida, nefritida, kolitida a nejrůznější endokrinopatie i kožní reakce. Dalšími, klinicky významnými jsou pak imunitně zprostředkovaná uveitida, artritida, myozitida, myokarditida, pankreatitida, Guillainův-Barrého syndrom, myastenický syndrom, hemolytická anémie, sarkoidóza, encefalitida, myelitida, vaskulitida, sklerozující cholangitida, gastritida a neinfekční cystitida. Některé z nich (poruchy funkce štítné žlázy, diabetes) lze řešit do jisté míry symptomaticky. U jiných (zejména pneumonitida a kolitida) je často nutné užití imunosupresivní léčby (zejména kortikoidů). Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více orgánových systémů.

Závěr

Nové možnosti léčby přinášejí větší individualizaci péče, a proto čím dál tím více narůstá role multidisciplinárních týmů, které nejlépe vyberou potřebnou léčbu pro konkrétního pacienta.

Literatura

39. Planchard D, Smit EF, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18 (10): 1307-1316.
40. Negrao MV, Raymond VM, Lanman RB et al. Molecular Landscape of BRAF-Mutant NSCLC Reveals an Association Between Clonality and Driver Mutations and Identifies Targetable Non-V600 Driver Mutations. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (10): 1611-1623.
41. Hong DS, DuBois SG, Kummer S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (4): 531-540.
42. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (2): 271-282.
43. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383 (9): 813-824.
44. Subbiah V, Hu M, Gainor J et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. *ASCO* 2020. 2020.
45. Paik PK, Felip E, Veillon R et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020; 383 (10): 931-943.
46. Wolf J, Seto T, Han JY et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383 (10): 944-957.
47. Liang H, Wang M. MET Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanism of MET Dysregulation and Agents Targeting the HGF/c-Met Axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 2491-2510.
48. Del Re M, Cucchiara F, Petrini I et al. erbB in NSCLC as a molecular target: current evidences and future directions. *ESMO Open* 2020; 5 (4).
49. Rolfo C, Russo A. HER2 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Herculean Effort to Hit the Target. *Cancer Discov* 2020; 10 (5): 643-645.
50. Ghimessy A, Radeckzy P, Laszlo V et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39 (4): 1159-1177.
51. Nagasaka M, Li Y, Sukari A, Ou SI et al. KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? *Cancer Treat Rev* 2020; 84: 101974.
52. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1497-1508.
53. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1823-1833.
54. FDA seznam schválených léků – dostupné na: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs>; 2016.
55. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383(14): 1328-1339.
56. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2022; 397(10274): 592-604.
57. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078-2092.
58. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21): 2040-2051.
59. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 198-211.
60. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378(24): 2288-2301.
61. Papadimitrakopoulou V, Cobo M, Bordon R et al. IMPOWER132: PFS and safety results with 1L atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. *IASLC 19th World Conference on Lung Cancer 2018*; abstr. OA05.07.
62. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36 (no. 18_suppl).
63. West H, McCleod M, Hussein M et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; pii: S1470-2045(19)30167-6.

EMA doporučila schválení bivalentní vakcíny Comirnaty pro použití jako booster u dětí ve věku 5–11 let

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) přijal rozšíření stávající indikace tak, aby zahrnovala použití Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku jako posilovací dávku u dětí ve věku 5 až 11 let.

Úplná indikace pro Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku bude následující:

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku injekční disperze je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění covid-19 způsobeného SARS-CoV-2 u dětí ve věku 5 až 11 let,

kteří již absolvovaly nejméně základní očkování proti onemocnění covid-19 (viz body 4.2 a 5.1).

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

Podrobná doporučení pro použití tohoto přípravku budou popsána v aktualizovaném souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Stanovisko výboru CHMP bude nyní předloženo Evropské komisi, která vydá konečná rozhodnutí platné ve všech členských státech EU.

Upozornění SÚKL k přípravě adaptovaných vakcín proti covid-19 před podáním

Na základě dotazů z terénu SÚKL upozorňuje na nutnost dodržování instrukcí pro zacházení s adaptovanými vakcínami proti covid-19 před jejich podáním.

Vakcíny Comirnaty Original Omicron/BA.1 a Comirnaty Original Omicron/BA.4-5 jsou ve formě injekční disperze, která se před použitím NEŘEDÍ, viz bod 2 souhrnu údajů o přípravku (strana 68) a bod 6.6 (Instrukce pro zacházení s vakcínou), od strany 87 pro vakcínu Comirnaty Original Omicron/BA.1 a bod 2 souhrnu údajů o přípravku (strana 91) a bod 6.6 (Instrukce pro zacházení s vakcínou), od strany 110 pro vakcínu Comirnaty Original Omicron/BA.4-5. Souhrn údajů o přípravku je dostupný zde: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_cs.pdf

U vakcíny Spikevax jsou ve formě injekční disperze všechny varianty vakcíny (včetně varianty pro základní očkování i Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1), ta se tedy rovněž NEŘEDÍ před podáním. Instrukce pro podání Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1 je uvedena v bodě 6.6 souhrnu údajů o přípravku, od strany 35:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_cs.pdf.

U centralizovaně registrovaných léčivých přípravků jsou texty k léčivým přípravkům zveřejňovány EMA a Evropskou komisí jako jeden dokument společný pro více variant vakcín a je třeba si v dokumentu instrukci pro konkrétní variantu vakcíny nalézt.

Poděkování

Děkujeme všem autorům, kteří pro náš bulletin připravovali články v roce 2022, jmenovitě MUDr. Libor Dujka, prof. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D., MUDr. Doubravka Košťálová, MUDr. Michal Prokeš, doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., doc. MUDr. Martina Zvěřová, Ph.D.

Dále bychom chtěli poděkovat všem kolegům zdravotníkům, kteří si se zájmem přečetli alespoň některé z článků 28 ročníků FI, které jsme od roku 1995 připravovali.

Redakční rada FI

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 časopisu ProfiMedicina.

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. 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; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Doc. MUDr. J. Slíva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

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).

