

Dohled nad léky chrání pacienty



PharmDr. Lucie Kotlářová
Edukafarm, Praha

Farmakovigilanci se rozumí systematický dozor nad léčivými přípravky po jejich registraci, směřující k zajištění maximální bezpečnosti a co nejvýhodnějšího poměru prospěšnosti léčivého přípravku k jeho rizikům. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečné používání léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření. Podle definice WHO (2002) se jedná o postupy a aktivity související s detekcí, hodnocením, chápáním a prevencí nežádoucích účinků farmaceutických výrobků. Nejstručnější charakteristika ji definuje jako „dohled nad léky“.

Procesní postup programu řízení rizik je obsažen v pokynu Evropské lékové agentury (EMA).

Systém řízení rizik je definován jako soubor činností spojených s farmakobdělostí a zásahů určených za účelem identifikování, charakterizování, prevence anebo minimalizování rizik léků, včetně vyhodnocení účinnosti zásahů. Je součástí kultury bezpečnosti při používání léčiv.

Cílem této pravidelné rubriky bude podat přehled několika vybraných příkladů minimalizování rizik léčiv zveřejněných SÚKL ve spolupráci s EMA (Evropská léková agentura) a stručně konkretizovat charakteristické postupy používané při řešení popisovaného problému.

EMA zahájila přehodnocení přínosů a rizik orlistatu

23. 9. 2011

Informace o zahájení přehodnocení přínosů a rizik Evropskou léko-

vou agenturou (EMA) u léčivé látky orlistat, která je určena k léčbě obezity a nadváhy.

Orlistat je látka určená k léčbě obezity a nadváhy. V rámci průběžného sledování bezpečnosti jsou velmi vzácně hlášeny případy jaterního poškození. V EMA bylo zahájeno hodnocení možné hepatotoxicity orlistatu s cílem stanovit, zda toto riziko nemění bezpečnostní profil přípravků s obsahem orlistatu.

V České republice je orlistat dostupný v léčivých přípravcích Xenical a Alli. Xenical obsahuje 120 mg orlistatu a je dostupný pouze na lékařský předpis. Je určen pro léčbu obézních pacientů s body mass indexem (BMI) 30 kg/m² a více, nebo pacientů s nadváhou (BMI ≥ 28 kg/m²) a přítomnými rizikovými faktory. Alli obsahuje 60 mg orlistatu, je indikován ke snížení tělesné hmotnosti u dospělých, kteří mají nadváhu, a je volně prodejné.

EMA již dlouhodobě sleduje riziko jaterních poškození v možném vztahu k léčbě orlistatem. Orlistat se sice téměř nevstřebává z gastrointestinálního traktu, takže riziko nežádoucích účinků mimo tento trakt se nezdá být příliš pravděpodobné, avšak hlášení případů jaterního poškození narůstá. Tyto reakce jsou většinou nezávažné, jen velmi vzácně byly hlášeny i závažné reakce.

Dle posledního hodnocení za období 8. 8. 2009 až 31. 1. 2011 bylo ve vztahu k orlistatu 120 mg hlášeno 21 případů jaterního poškození, z nichž ve 4 případech se jednalo o závažné poškození jater (úmrtí pro jaterní selhání, jaterní selhání vedoucí k transplantaci jater, zánět jater a nové vzplanutí zánětu jater). Celkově bylo od r. 1997 do ledna 2011 hlášeno 21 případů závažného poškození jater, u nichž nelze vyloučit možnou souvislost s léčbou orlistatem, i když tato souvislost není dobře doložená a ve většině případů existují jiná možná vysvětlení pro vznik jaterního poškození. Ve stejném období bylo přípravky s obsahem orlistatu o síle 120 mg léčeno přibližně 38 mili-

onů pacientů.

Pokud jde o přípravky s obsahem orlistatu o síle 60 mg, za období mezi květnem 2007 a lednem 2011 bylo v souvislosti s nimi hlášeno celkem 9 případů závažného jaterního poškození. V některých z těchto případů však existuje jiné možné vysvětlení příčiny a u některých případů chybí údaje pro dostatečné posouzení. Během tohoto období bylo orlistatem o síle 60 mg léčeno asi 11 milionů pacientů.

Výbor pro humánní léčivé přípravky CHMP EMA nyní zahájil podrobné přehodnocení rizika hepatotoxicity orlistatu s cílem posoudit, zda je potřeba provést změnu v registraci přípravků s obsahem orlistatu.

Zdroj: SÚKL

Oční β-blokátory a hodnocení rizika systémových nežádoucích účinků

3. 10. 2011

Státní ústav pro kontrolu léčiv na základě doporučení EMA vyzývá držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků ze skupiny očních β-blokátorů k revizi a následné aktualizaci informací doprovázejících tyto léčivé přípravky.

Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) při Evropské lékové agentuře (EMA) ukončila skupinové přehodnocení (class review) možných systémových účinků u očních β-blokátorů používaných k léčbě glaukomu a oční hypertenze. Hodnocení se týkalo monokomponentních přípravků (obsahujících betaxolol, karteolol, levobunolol, metipranolol, befunolol, timolol) a kombinovaných přípravků (obsahujících kromě β-blokátoru ještě brinzolamid, dorzolamid, brimonidin, travoprost, latanoprost, bimatoprost nebo pilokarpin). Hodnocení vycházelo z literárních údajů a spontánních hlášení z EudraVigilance databáze.

Na základě tohoto hodnocení bylo vytvořeno aktualizované znění

textu SPC a PIL pro oční β -blokátory, které je nutné doplnit do již existujících textů SPC a PIL, jestliže tam tato informace není obsažena (viz příloha).

Zdroj: SÚKL

Informace SÚKL k léčivým přípravkům s obsahem bisfosfonátů

4. 10. 2011

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje o možném výskytu atypické fraktury femuru u léčivých přípravků s obsahem bisfosfonátů.

Při užívání léčivých přípravků obsahujících bisfosfonáty (kyselina alendronová, klodronová, etidronová, ibandronová, neridronová, pamidronová, risedronová, tiludronová a zoledronová) byly velmi vzácně hlášeny případy výskytu atypických fraktur femuru, zejména u pacientů, kteří tyto přípravky užívali dlouhodobě.

Atypické fraktury femuru vznikají po minimálním traumatu či bez něj. Někteří pacienti pociťují bolest stehna nebo třísla, často s příznaky atypické zlomeniny na rentgenovém snímku, **kteří se objeví týdnů až měsíců před kompletní frakturou stehenní kosti.**

Atypické fraktury femuru se vyskytují často **oboustranně. Pokud vznikne podezření na atypickou frakturu na jedné noze, pak by měla být vyšetřena i druhá dolní končetina.** Tyto zlomeniny se špatně hojí.

Optimální délka trvání léčby bisfosfonáty v případě osteoporózy nebyla stanovena, proto je vhodné pravidelně vyhodnocovat individuální potřebu jednotlivých pacientů, zda pokračovat v léčbě bisfosfonáty, zejména po 5 letech léčby.

Pacienti, kteří užívají léčivé přípravky obsahující bisfosfonáty, by měli být informováni o možném riziku vzniku neobvyklé zlomeniny stehenní kosti. Pokud cítí ve stehně, kyčli či ve tříslech bolest, slabost nebo mají jiné neobvyklé nepříjemné pocity, měli by to oznámit svému lékaři, protože by se mohlo jednat o příznaky atypické zlomeniny stehenní kosti.

Atypické fraktury femuru jsou nežádoucím účinkem celé skupiny bisfosfonátů a do údajů o přípravku a příbalových informacích u všech bisfosfonátů bude přidáno upozornění na toto riziko.

Celkový **poměr přínosů a rizik jednotlivých bisfosfonátů** v jejich schválených indikacích **se nezměnil a zůstává příznivý.**

Zdroj: SÚKL

Přehodnocení bezpečnosti přípravků Protelos/Osseor

21. 10. 2011

Evropská léková agentura (EMA) zahájila přehodnocení léčivých přípravků Protelos a Osseor, obsahujících účinnou látkou stroncium-ranelát, používanou k léčbě osteoporózy u žen.

Přehodnocení má zjistit, zda výskyt případů žilní tromboembolie a kožní vyrážky s eozinofilií a systémovými symptomy může ovlivnit poměr přínosů a rizik léčby a podmínky používání přípravku.

Přípravky Protelos a Osseor (držitel rozhodnutí o registraci – společnost Les Laboratoires Servier), byly registrovány centralizovanou procedurou dne 21. 9. 2004 a jsou indikovány k léčbě osteoporózy u žen po menopauze a ke snížení rizika vertebrálních a kyčelních fraktur.

V ČR je uveden na trh pouze přípravek Protelos.

Žilní tromboembolie (VTE) a kožní vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS) patří mezi známé nežádoucí účinky u těchto léčivých přípravků. Riziko VTE bylo zjištěno již v průběhu klinických hodnocení a riziko DRESS bylo zjištěno ze spontánních hlášení nežádoucích účinků brzy po uvedení přípravků na trh. V ČR máme jedno hlášení výskytu DRESS. Upozornění na riziko DRESS bylo brzy doplněno do informací doprovázejících přípravky. Tato rizika jsou zahrnuta v plánu řízení rizik a jsou dlouhodobě sledována Výborem pro humánní léčivé přípravky EMA (CHMP).

Ve studii hodnotící nežádoucí účinky spojené s podáváním látky stroncium-ranelát, které byly spontánně hlášeny ve Francii od ledna 2006 do března 2009 společností Les Laboratoires Servier nebo národní lékové agentuře (Afsaps), bylo zjištěno, že ze 199 hlášených nežádoucích účinků bylo 52% kardiovaskulárních (nejčastěji VTE) a 26% kožních. Autoři v závěru studie uvedli, že výskyt DRESS je nepředvídatelný, ale riziko VTE by mohlo být sníženo rozšířením kontraindikace pro pacienty s výskytem VTE v anamnéze a ukončením léčby v případě, že se nově objeví riziko VTE. Na základě nedávno aktualizovaných farmakovigilančních údajů do ukončení evropského přehodnocení francouzská léková agentura Afsaps doporučila zatím omezit podávání léčivých přípravků obsahujících stroncium-ranelát pacientům do 80 let, u pacientů s vysokým rizikem výskytu zlomenin a u pacientů, kteří nemohou užívat bisfosfonáty.

CHMP v současné době přehodnocuje veškeré dostupné kardiovaskulární a kožní bezpečnostní údaje, existující prostředky na minimalizaci rizika a vliv těchto údajů na poměr přínosů a rizik léčby přípravky Protelos a Osseor. Následně CHMP vydá stanovisko k opatřením nezbytným pro zajištění bezpečné a efektivní léčby těmito léčivými přípravky a zváží, zda by se rozhodnutí o registraci mělo změnit, pozastavit nebo zrušit.

Do ukončení tohoto přehodnocení nejsou v evropských zemích doporučovány žádné změny v léčbě.

Zdroj: SÚKL

Antagonisté receptoru angiotenzinu-II

21. 10. 2011

EMA ukončila přehodnocení přínosů a rizik blokátorů receptoru pro angiotenzin II (antagonisté angiotenzinu II). Přínosy této léčby převyšují její rizika, vztah ke kancerogenitě, na který poukazovala publikovaná metaanalýza, nebyl prokázán.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) hodnotil možný vztah léčby antagonisty angiotenzinu II ke vzniku nových nádorů. Výsledky hodnocení neprokázaly žádné zvýšené riziko kancerogenity u pacientů léčených těmito látkami. V České republice jsou registrovány přípravky obsahující tyto látky ze skupiny antagonistů angiotenzinu II: kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan a telmisartan.

Antagonisté angiotenzinu II jsou v EU zaregistrovány k léčbě hypertenze, také se používají k léčbě srdečního selhání, onemocnění ledvin u diabetes mellitus 2. typu nebo k prevenci cévních mozkových příhod a onemocnění srdce.

Italská léková agentura žádala o celoevropské přehodnocení po zveřejnění metaanalýzy (viz bod 1), která zjistila malé zvýšené riziko nově vzniklé rakoviny (zejména rakoviny plic) u pacientů léčených antagonisty angiotenzinu II ve srovnání s pacienty užívajícími jinou léčbu nebo placebo (7,2% oproti 6%).

Výbor CHMP zhodnotil kromě zmíněné metaanalýzy i všechny ostatní dostupné údaje o riziku kancerogenity. Závěry metaanalýzy byly shledány jako nedostatečně podložené. Pacienti v hodnocených studiích nebyli sle-

dování dostatečně dlouho, aby bylo možno posoudit vztah mezi léčbou a vznikem rakoviny. Chyběly informace o riziku rakoviny před zahájením léčby. Metaanalýza byla také zkeslena tím, že do ní byly zařazeny především studie, které poukazovaly na možný vztah ke vzniku rakoviny.

Výbor CHMP hodnotil rovněž údaje z velkých populačních studií a dalších metaanalýz, které neměly metodologické problémy jako původní metaanalýza. Výsledky ze všech těchto údajů neukazují na zvýšené riziko vzniku karcinomů u pacientů léčených antagonisty angiotenzinu II. Bezpečnost antagonistů angiotenzinogenu II bude i nadále sledována a hodnocena Evropskou lékovou agenturou a národními lékovými agenturami v EU.

Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010 Jul; 11(7):627-36.

Zdroj: SÚKL

EMA zahájila přehodnocení přípravků obsahujících aliskiren

23. 12. 2011

Informace o zahájení přehodnocení přínosů a rizik léčby přípravky obsahujícími aliskiren na základě výsledků studie ALTITUDE.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) EMA zahájil přehodnocení poměru přínosů a rizik léčby přípravky obsahujícími aliskiren, a to na základě výsledků studie ALTITUDE, které byly držitelem rozhodnutí o registraci předloženy 19. 12. 2011 a vedly k předčasnému ukončení studie. Do studie ALTITUDE byli zařazeni pacienti s diabetes mellitus 2. typu a renálními a/nebo kardiovaskulárními komplikacemi. U většiny pacientů byl arteriální krevní tlak adekvátně kompenzován. V rámci studie byl pacientům podáván společně s inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo s blokátorem angion-

tenzinových receptorů (ARB, santon) i aliskiren.

Léčivé přípravky obsahující aliskiren jsou určeny k léčbě esenciální hypertenze. Pojm esenciální znamená, že nejsou zjevné příčiny zvýšeného krevního tlaku.

V České republice jsou v této indikaci registrovány a zároveň i obchodovány níže uvedené léčivé přípravky:

- Rasilez 150mg, por tbl flm
- Rasilez 300mg, por tbl flm
- Rasilez HCT 150mg/12,5mg, por tbl flm
- Rasilez HCT 300mg/12,5mg, por tbl flm
- Rasilez HCT 300mg/25mg, por tbl flm

Ukončení III. fáze placebem kontrolované studie ALTITUDE bylo doporučeno nezávislou kontrolní komisí, protože podávání aliskirenu nepřineslo pacientům žádný benefit. Ve skupině léčené aliskirenem byl naopak zjištěn zvýšený výskyt cévních mozkových příhod, renálních komplikací, hyperkalemie a hypotenze v porovnání s pacienty zařazenými v placebové větvi.

Dostupné informace jsou však zatím pouze omezené. Výbor CHMP proto požádal držitele o předložení dalších analýz výsledků studie ALTITUDE, které by přispěly k celkovému přehodnocení poměru přínosů a rizik léčby aliskirenem a na jejichž základě by Výbor CHMP rozhodl o případných regulačních opatřeních

Doporučení pro lékaře a pacienty

Výbor CHMP doporučil, aby v období, než bude přehodnocení ukončeno, lékaři nepředepisovali pacientům s diabetes mellitus přípravky s aliskirenem v kombinaci s léky ze skupiny ACE inhibitorů nebo AR blokátorů (santonů). Lékaři by tedy měli při pravidelné kontrole zhodnotit léčbu pacientů užívajících aliskiren. Pokud je pacient diabetik a zároveň užívá i léky ze skupiny ACE inhibitorů či AR blokátorů, měl by mu být aliskiren vysazen a nahrazen alternativní léčbou.

Pacienti by neměli ukončovat léčbu bez konzultace s ošetřujícím

lékařem, protože samovolné vysazení léčby vysokého krevního tlaku je může ohrozit. Pacientům doporučujeme konzultovat léčbu v průběhu následné běžné kontroly.

Pacienti zařazení do klinické studie s aliskirenem by měli kontaktovat pracovníky klinického hodnocení a domluvit se o své další léčbě.

Další informace o přehodnocení aliskirenu budou zveřejněny, jakmile budou dostupné.

Zdroj: SÚKL

Přehodnocení bezpečnosti léčivého přípravku Gilenya (fingolimod)

20. 1. 2012

Evropská léková agentura (EMA) zahájila přehodnocení přínosů a rizik léčivého přípravku Gilenya, určeného k léčbě roztroušené sklerózy, z důvodu obav z ovlivnění srdeční činnosti po podání první dávky.

Přehodnocení bylo zahájeno po nahlášení několika případů závažných srdečních obtíží u pacientů užívajících přípravek Gilenya, včetně několika případů úmrtí. Kromě časného (do 24 hodin po podání první dávky) nevysvětlitelného úmrtí jednoho pacienta v USA bylo celosvětově u pacientů, kteří zahájili léčbu přípravkem Gilenya, nahlášeno dalších šest takových případů (včetně tří případů náhlé smrti) a také tři smrtelné případy infarktu myokardu a dva smrtelné případy arytmií. Dosud však není jasné, zda jsou tyto případy úmrtí spojeny s užíváním přípravku Gilenya.

Gilenya obsahuje účinnou látku fingolimod, který ovlivňuje funkci receptoru pro sfingosin-1-fostát, umístěného na T-lymfocytech (jeden z typů imunitních buněk, které se podílejí na zánětlivém procesu). Tím Gilenya potlačuje přestup T-lymfocytů z mízních uzlin do mozku a míchy, a omezuje tak poškození nervových buněk. Gilenya je v Evropské unii registrována od března 2011 pro léčbu vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u pacien-

tů, kteří neodpovídají na terapii interferonem β nebo u pacientů, u kterých je onemocnění závažné a rychle se zhoršuje. Celosvětově bylo tomuto přípravku, který je dostupný v podobě tobolek pro perorální podání, exponováno již více než 30 000 pacientů.

V České republice je přípravek Gilenya dostupný od září 2011. Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv zatím nebylo z území České republiky nahlášeno žádné podezření na nežádoucí účinek spojený s podáním přípravku Gilenya.

Zatímco přehodnocení probíhá, Výbor pro humánní léčivé přípravky EMA (CHMP) lékařům doporučuje zvýšit sledování pacientů po podání první dávky tohoto přípravku. Zvýšené sledování zahrnuje vyšetření EKG před nasazením léčby, kontinuální sledování EKG během prvních šesti hodin po podání první dávky a měření tlaku a srdeční frekvence každou hodinu. Všichni pacienti s klinicky závažnými problémy se srdeční činností, jako např. bradykardií (zpomalený srdeční rytmus) nebo atrioventrikulárním blokem (problém

s převodem elektrického potenciálu v srdci) přetrvávajícími po šestihodinovém sledování, by měli být sledováni, dokud se jejich stav nezlepší.

Riziko přechodné bradykardie po podání první dávky přípravku Gilenya bylo známo již v době registrace tohoto léčivého přípravku, stejně jako možné ovlivnění atrioventrikulárního převodu a možný výskyt atrioventrikulárního bloku. V době registrace však nebyl zaznamenán žádný případ náhlého nebo nevysvětlitelného úmrtí. Texty doprovázející přípravek obsahují doporučení sledovat pacienty s vědomím možného výskytu těchto nežádoucích účinků nejméně šest hodin po podání první dávky (nebo po opětovném nasazení, pokud byla pauza delší než 14 dní).

Společnost Novartis, držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku Gilenya, přislíbila předložit Výboru CHMP výsledky právě probíhající studie hodnotící vliv přípravku na kardiovaskulární systém. Výbor CHMP výsledky této studie vezme v potaz při přehodnocení přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku.

Doporučení pro předepisující lékaře:

- Před nasazením přípravku Gilenya by mělo být u každého pacienta provedeno vyšetření EKG.
- Po podání první dávky přípravku Gilenya by mělo být u všech pacientů kontinuálně monitorováno EKG po dobu šesti hodin.
- Každou hodinu by měl být také změřen tlak krve a puls.
- Pokud se u pacienta rozvine klinicky závažné poškození srdeční funkce (jako bradykardie nebo atrioventrikulární blok), měli by jej lékaři sledovat až do odeznění těchto obtíží.
- Stejná doporučení platí také pro podání první dávky v případech, kdy byla léčba přerušena na 14 dní nebo déle.

Doporučení pro pacienty:

- Pacienti by měli svému ošetřujícímu lékaři (sestře) okamžitě hlásit jakékoli symptomy, které by mohly naznačovat problém se srdeční činností (jako např. bolest na hrudi, slabost, točení hlavy).
- Pacienti, kteří mají nějaké otázky, by se měli obrátit na svého lékaře nebo farmaceuta.

Zdroj: SÚKL

Poradna časopisu Biotherapeutics

Odborná redakce EDUKAFARM

Uvádíme otázky a odpovědi, které zazněly na odborných seminářích věnovaných fyziologické regulační medicíně.



Lze pomocí FRM léčit tinnitus? Kterými přípravky?

Léčba tinnitu je velmi svízelná a dlouhodobá záležitost. Klasický přístup spočívá v podávání betahistinu, který je určen k léčbě Ménièreova syndromu (projevuje se jako vertigo, tinnitus, ztráta sluchu a nauzea). Mechanismus účinku betahistinu u Ménièreova syndromu není jasný. Účinnost betahistinu v léčbě vertiga může být dána jeho schopností upravit krevní oběh ve vnitřním uchu nebo přímým účinkem na neurony v nucleus vestibularis. Jedná se o H_1 -agonistu histaminových receptorů v periferních cévách.

Jednou z možností, jak účinně ovlivnit progresi tohoto onemocnění pomocí FRM, je využití léčebné strategie, která zohledňuje jak vliv na symptomatiku, tak i na celkovou drenáž organismu. Hlavním lékem je **GUNA-DIZZY**, který svým složením (adrenalin, melatonin v nízké koncentraci, doplněné kofaktory Krebsova cyklu a fytofarmaky) je schopen ovlivnit tři etiologické příčiny tohoto onemocnění. Jedná se o synchronizaci neuro-endokrinní funkce (melatonin) a andrenergní stimulace cév a CNS (adrenalin), dále o účinek spasmolytický a antisklerotický na mozkové cévy, stimulaci mozkových funkcí a kontrolu projevu

závratí (fytofarmaka a vitaminy), a ovlivnění metabolické reaktivace buněk vnitřního ucha (kofaktory Krebsova cyklu).

Léčebný účinek je výraznější v případech, že se k dané symptomatice léčbě vhodně užívají další přípravky zodpovídající za zvýšení reaktivity organismu, jako je **GUNA-MATRIX** a **GUNA-CELL**, které zvyšují reaktivitu tkání a vnímavost organismu vůči lékům.

Léčba je dlouhodobá, jelikož se jedná o regulační léčebnou strategii. Dávkování 2x denně 20 kapek po dobu 2–3 měsíců. Doporučuje se 1 měsíc pauza a kúru opakovat. Léky lze kombinovat s běžnými přípravky jako je betahistin, kde může dojít k synergické podpoře účinku. Přípravek nemá lékové interakce, proto je možné danou strategii integrovat do již nastavené léčby. Z hlediska bezpečnosti se jedná o vysoce bezpečnou léčbu, která nemá nežádoucí účinky.

Ve více publikacích pojednávajících o FRM jsem se dočetl o doporučené „očistné kúře“ spočívající v užívání přípravků GUNA-MATRIX, GUNA-CELL A GUNA-LYMPHO po dobu jednoho měsíce dvakrát v roce v dávce 2x 20 gtt. od každého přípravku. Zajímalo by mne, zda je