

# Použití neregistrovaných léčiv na příkladech v pediatrii

**PharmDr. Kateřina Láďová, Ph.D.<sup>1,2</sup>, PharmDr. Josef Malý, Ph.D.<sup>1,3</sup>, Mgr. Milan Vegerbauer<sup>4</sup>, PharmDr. Petra Thomson<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>3</sup>Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Nemocnice Motol, Praha

<sup>4</sup>Oddělení hromadně vyráběných léčivých přípravků, Nemocniční lékárna, Nemocnice Motol, Praha

Počet používaných léčivých přípravků (LP), které nejsou registrovány v České republice, neustále narůstá. Zvýšená potřeba používat tyto LP plyne z mnoha důvodů, zejména z výrobních a distribučních. V pediatrii se přidružuje i náročnost provedení klinických hodnocení. Proces minimalizace lékových pochybení s sebou také nese zvýšené nároky na dodržování zásad správného používání neregistrovaných LP jak ze strany pacientů a jejich blízkých, tak zdravotnických pracovníků. Cílem předkládaného článku je shrnout management použití neregistrovaných LP v rámci mimořádného dovozu, specifického léčebného programu a tzv. off-label použití a u každé z těchto kategorií ukázat několik aktuálních příkladů v dětské klinické praxi.

**Klíčová slova:** děti, lékové pochybení, neregistrovaná léčiva, off-label.

## Unlicensed drug use in examples from paediatric practise

The number of medicinal products for human use, which are not registered in the Czech Republic but used nevertheless, is constantly increasing. There are various reasons behind the use of unlicensed medicines, notably due to medicine manufacturing and distribution causes. This problem in the field of paediatrics arises also from the fact that clinical trials involving children are more intricate. So as to minimize medication errors, it is crucial for healthcare professionals as well as the patients and their caregivers to follow the good practice procedures linked with the handling of unlicensed and off-label medicines. The aim of this article is to provide an overview of management of handling the unlicensed medicines which entails the import of unregistered medicines, specific treatment programs and off-label use along with a few examples from the current paediatric practice.

**Key words:** children, medication error, off-label, unlicensed drugs.

## Úvod

S nutností používat neregistrovaná léčiva se setkáváme stále častěji, a to u pacientů všech věkových kategorií. Důvodů, proč je třeba vyhledávat tato opatření, je hned několik. V první řadě se jedná o přerušení dodávek léčivých přípravků (LP) do České republiky (ČR) kvůli zpoždění dodávky, výpadkům ve výrobě, změnám ve výrobě nebo vyprodání zásob. Dále také pro obchodní rozhodnutí výrobce nedodávat LP na český trh, z důvodu reexportu apod.

(1). Nedostupné mohou být registrované LP obsahující určitou léčivou látku nebo pouze vybrané síly a lékové formy konkrétního LP, které nachází své opodstatnění především u dětských pacientů. V klinické pediatrické praxi je potřeba používat neregistrované LP běžná i proto, že je obtížné provádět klinická hodnocení u dětí a dospívajících. Zažitým anglosaským termínem pro použití léčiv, která nejsou pro pediatrické pacienty, respektive určitou populační skupinu, vůbec registrována, je tzv. „unlicensed use“.

Pokud je léčivo registrováno pro danou populaci, ale je používáno jiným způsobem než dle registrací schválené dokumentace, jedná se o tzv. „off-label use“ (2, 3). V našich podmínkách je obvykle off-label používáno jako nadřazené oběma pojmům, neboť pro termín unlicensed není ekvivalentní překlad a je spíše používán obecně pro použití léčiv neregistrovaných v ČR.

Předkládané sdělení navazuje na článek publikovaný v jednom z předchozích čísel *Pediatric* pro praxi týkající se problematiky nedostupnosti



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Kateřina Láďová, Ph.D., ladovaka@faf.cuni.cz  
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové  
Akademika Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2017; 18(1): 22–26  
Článek přijat redakcí: 27. 10. 2016  
Článek přijat k publikaci: 22. 11. 2016

registrovaného i neregistrovaného depotního benzathin penicilinu G s anestetickou složkou, kdy byla bolestivost po aplikaci řešena off-label způsobem (4). Cílem tohoto sdělení je shrnout management použití neregistrovaných léčiv v ČR a ukázat několik aktuálních příkladů v dětské klinické praxi.

## Mimořádný dovoz neregistrovaných léčivých přípravků

Způsoby použití, ve smyslu předepsání nebo podání neregistrovaných LP při poskytování zdravotních služeb pacientům, jsou definovány Zákonem o léčivu 378/2007 Sb. jako „individuální použití neregistrovaného LP z rozhodnutí lékaře“. Zákon definuje čtyři možnosti použití neregistrovaného LP, z nichž první dva způsoby představuje jednak tzv. mimořádný dovoz v případě potřeby neregistrovaného LP odpovídajícího složení a terapeutických vlastností, a jednak použití nikde neregistrovaného LP pro moderní terapii (5). Tabulka 1 uvádí podmínky provedení těchto způsobů individuálního použití LP, při jejichž splnění může lékař vybraný LP předepsat. V takovém případě je povinen o této skutečnosti a o důsledcích této léčby informovat zákonného zástupce a dle věku a mentálních schopností též pacienta, který s daným postupem musí souhlasit. Na lékařském předpisu (recept nebo žádanka) je podle Vyhlášky 54/2008 Sb. nutné uvést slovy „neregistrovaný léčivý přípravek“ (6). Odpovědnost za případné škody na zdraví nebo za usmrcení člověka při použití neregistrovaného LP nese poskytovatel zdravotních služeb, tj. zdravotnické zařízení, ve kterém byl LP použit. Ze Zákona o léčivu následně vyplývá povinnost použití neregistrovaného LP nahlásit Státnímu

**Tab. 1.** Podmínky nezbytné k realizaci dovozu neregistrovaného LP odpovídajícího složení a terapeutických vlastností nebo použití přípravku pro moderní terapii (dle 5)

1.	LP není v ČR distribuován <i>nebo</i> registrovaný LP není v ČR na trhu obchodován.
2.	Je registrován v jiném státě <i>nebo</i> se jedná o přípravek pro moderní terapii, jehož výrobce je držitelem povolení k výrobě dané lékové formy v rozsahu odpovídajícím povolení k výrobě hodnocených LP vydaným SÚKL.
3.	Způsob použití je dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky.
4.	Nejedná se o LP s obsahem geneticky modifikovaných organizmů.
LP – léčivý přípravek; SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv; ČR – Česká republika	

ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) pomocí elektronického formuláře na webových stránkách SÚKL (5, 7). Součástí hlášení je především identifikace použitého LP (název, obsah, velikost a síla balení, léková forma, výrobce apod.), identifikace zdravotnického zařízení a důvod podání LP. Doporučená, ale nikoliv povinná, je identifikace pacienta (5, 8).

V rámci mimořádného dovozu lékárna na základě lékařského předpisu objedná LP, který je dodáván v originálním balení tak, jak je registrován v konkrétní zemi, tj. bez průvodních dokumentů přeložených do českého jazyka (např. SPC – Souhrn údajů o přípravku, PIL – příbalový leták). Doba dodání takového LP se pohybuje většinou v řádu týdnů. Legislativa neukládá pokyny pro zvláštní označení neregistrovaných LP dodaných v rámci mimořádného dovozu. Je tedy na lékaři, potažmo lékárníkovi, aby v rámci minimalizace lékového pochybení zajistili bezpečná opatření při uchovávání a skladování LP a při podání, respektive výdeji poskytl pacientovi/zákonnému zástupci relevantní informace týkající se správného užití, uložení nebo likvidace. V lékárnách jsou neregistrované LP obvykle uchovávány zvlášť, zřetelně oddělené od ostatních registrovaných LP.

Pro doplnění problematiky je třeba zmínit i použití neregistrovaného LP pro moderní terapii, které se týká somatobuněčné terapie

a přípravků tkáňového inženýrství. U tohoto postupu je třeba splnit všechny výše uvedené podmínky včetně vyznačení „neregistrovaný léčivý přípravek“ na lékařském předpisu, hlášení na SÚKL a informování pacienta/zákonného zástupce. Označení přípravku musí korelovat s pokyny klinického hodnocení a přípravek je dodáván přímo lékaři, který jej použije ve zdravotnickém zařízení. K tomuto způsobu použití neregistrovaného LP se zpravidla přistupuje až tehdy, vyčerpal-li pacient všechny terapeutické alternativy. Důvodem je zejména to, že účinnost LP lze jen předpokládat na základě preklinických dat či prvních fází klinického hodnocení a není doložena bezpečnost. Za kvalitu přípravku plně zodpovídá výrobce (5, 7).

V neposlední řadě je zde otázka hrazení neregistrovaného LP, které taktéž není legislativně ošetřeno. Zpravidla je platba LP řešena individuálně, tj. zda bude LP hrazen plně pacientem, zdravotnickým zařízením, ze zdravotního pojištění (na základě žádosti u revizního lékaře) apod. Přípravek pro moderní terapii by měl výrobce vzhledem k neprokázané účinnosti a nedoložené bezpečnosti poskytnout zdarma (5, 7).

Aktuálně se lze setkat s relativně velkým množstvím individuálně (mimořádně) dovážených LP pro dospělou i dětskou populaci. Podle informací SÚKL je v ČR registrováno zhruba 56 000 variant LP (tj. LP s vlastním kódem SÚKL)

**Tab. 2.** Příklady neregistrovaných LP používaných v pediatrii dodávaných prostřednictvím mimořádného dovozu (k září 2016)

Nedostupnost	Léčivá látka	Název neregistrovaného léčivého přípravku	Hlavní indikace	Důvod použití neregistrovaného LP
LL	diazoxid	Proglidem cps 100×25 mg	hyperinzulinemie, hypoglykemie	LP s touto LL nebyl nikdy registrován.
LL	tetracosactid	Synacthen inj 10×1 ml/0,25 mg	diagnostické použití – testování funkce kůry nadledvin (produkce kortikoidů)	LP nebyl nikdy registrován.
Síla (resp. LL)	6-merkaptopurin	Mercaptopurin Medice tbl 100×10 mg	cytostatikum	Nikdy nebyla registrována nižší síla než 50 mg; registrována, ale na trhu v ČR neobchodována perorální suspenze.
Síla	lomustin	Ceenu Lomustine cps 20×10 mg	cytostatikum	Nikdy nebyla registrována síla 10 mg.
LF	flukonazol	Diflucan sirup 5 ml/ml	antimykotikum	Ukončení registrace Mycomax sirup.
LF	ethosuximid	Suxilep gtt 50 g/10 ml	antiepileptikum	Nikdy nebyla registrována tekutá LF.
LF	etoposid	Lastet cps 40×25 mg	cytostatikum	Ukončení registrace LP obsahujících perorální etoposid.

LF – léková forma; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek

a z toho přes 8 000 LP je aktivně obchodováno (1). Poslední rozsáhlejší zveřejněný záznam SÚKL uvádí, že ve 2. čtvrtletí roku 2014 bylo distributory nahlášeno celkem 90 477 kusů balení neregistrovaných LP v prodejní ceně přibližně 59,924 mil. Kč (9). Jiná čísla ukazují, že v roce 2014 se použilo měsíčně v průměru 61 neregistrovaných LP, v roce 2015 to bylo 69 neregistrovaných LP měsíčně a do září roku 2016 vzrostl měsíční průměr již na 92 použitých neregistrovaných LP (10). Tabulka 2 demonstruje několik aktuálních příkladů mimořádných dovozů pro dětské pacienty rozdělených podle nedostupnosti léčivé látky, síly a lékové formy LP.

## Specifický léčebný program

Jak již bylo v úvodu zmíněno, předchozí publikace věnovaná problematice intramuskulárního benzathin penicilinu G vznikla z důvodu problémové dostupnosti LP s anestetickou složkou zmírňující bolestivost a dyskomfort. Rok 2016 přinesl zrušení dodávek (a výroby) LP Pendepon Compositum® inj. Alternativou byla aplikace LP Retarpen® inj. v rámci tzv. specifického léčebného programu (SLP). Paradoxně však bylo nutné přistoupit i k mimořádnému dovozu depotního benzathin penicilinu G, neboť smluvní dodávky SLP Retarpen® při nedostupnosti registrovaného Pendepon Compositum® inj. nestačily a k tomu bylo potřeba SLP obnovit z důvodu skončení jeho platnosti.

SLP vychází z rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví (MZ) ČR a umožňuje zajistit potřebnou terapii, prevenci nebo diagnostiku stavů pro vymezenou skupinu pacientů, zejména tam, kde se předpokládá ohrožení člověka na zdraví, nízká spotřeba daného LP s malým zájmem výrobce

daný LP registrovat a nejedná se o banální onemocnění nebo stavy, u kterých je navíc dostupná terapeutická alternativa. Podle Zákona o léčivu se SLP týká především předpokládaného nebo potvrzeného šíření původců onemocnění, toxinů, chemických látek, radiační nehody nebo havárie, které by mohly vést k závažnému ohrožení veřejného zdraví. Často se sem řadí i antidota (5).

V rámci uskutečnění SLP umožní MZ na základě odborného stanoviska SÚKL po určité době dodávat na trh a používat v ČR neregistrovaný LP, případně používat registrovaný LP mimo rozsah rozhodnutí o registraci. Seznam SLP včetně účelu a doby trvání programu, pracoviště, kde se smí LP používat, či počet nasmlouvaných balení zveřejňuje jak MZ ve věstníku, tak SÚKL v databázi léků, a přípravek získává vlastní identifikační kód SÚKL (11, 12). Použití LP v rámci SLP není povinné hlásit a zodpovědnost za použití nenese lékař, respektive zdravotnické zařízení, jako je tomu u mimořádného dovozu, ale řídí se stejnými principy jako u registrovaných LP. Za kvalitu LP nese odpovědnost výrobce. Označování a hrazení LP při SLP pak vyplývá z rozhodnutí MZ. Příslušný LP je na obalu označen „*přípravek používaný v rámci specifického léčebného programu*“ (5, 7, 12, 13). Stav registrace je u těchto LP v databázi SÚKL označen písmenem F (12). LP používané v rámci SLP nejsou často běžně dostupné a jejich použití je vázáno pouze na určená pracoviště, jejichž lékárna pak zajišťuje objednávání.

V první polovině roku 2016 bylo dle hlášení SÚKL v rámci SLP dodáno do sítě zdravotnických zařízení 77 variant LP v celkovém objemu 147 579 balení (14). Podle databáze SÚKL je nyní (říjen 2016) evidováno 98 variant LP, z toho 42 obcho-

dovaných včetně 10 LP s částečnou nebo plnou úhradou ze zdravotního pojištění (12). Tabulka 3 uvádí příklady SLP pro pediatrickou populaci.

## Off-label

Poslední možností je použití sice registrovaného LP, ale způsobem, který není v souladu se SPC. Kategorie off-label obecně zahrnuje podání LP v neschválené indikaci nebo dávce, podání mimo vymezené věkové kategorie nebo přes uvedenou kontraindikaci, podání jiným způsobem nebo odlišnou cestou apod. (5, 15). Opět se lze odkázat na příklad depotního benzathin penicilinu G, který byl v rámci minimalizace bolestivosti a dyskomfortu smíchán s lokálním anestetikem ad hoc před aplikací pacientovi, což nebylo uvedeno v SPC, ale bylo podloženo publikovanými vědeckými důkazy (4). Tento postup zahrnoval i dětské pacienty a právě v této věkové kategorii se lze setkat s podáním léčiv off-label velmi často. Je známo, že větší výskyt je v neonatologii než v pediatrii a převažuje u hospitalizovaných pacientů oproti ambulantní péči (16). To je patrné i na výsledcích dvou jediných doposud publikovaných studií ze Slovenska a ČR. V případě slovenské práce byla u hospitalizovaných novorozenců evidována jako off-label téměř polovina všech podaných předepsaných léčiv (17). Česká studie se týkala ambulantních dětských pacientů, přičemž jako off-label bylo podáno pouze kolem 10 % léčiv (nebyla analyzována magistraliter příprava) (18). V reálné klinické praxi však lze předpokládat výrazně vyšší procento preskripce léčiv, které nejsou schváleny pro použití u dětí či chybí dávkování pro konkrétní věkovou kategorii, neboť u obou prací se jednalo pou-

**Tab. 3.** Specifické léčebné programy v pediatrii (k září 2016)

Nedostupnost	Léčivá látka	Název neregistrovaného léčivého přípravku	Hlavní indikace	Důvod použití neregistrovaného LP
LL	vitamin A	Vitamin A forte Biopharm cps 30 × 50 kU	hypovitaminóza A	Ukončení výroby Vitamin A Slovakofarma cps.
LL	cyklopentolat	Cyclogyl gtt oph 1%	vyvolání mydriázy a cykloplegie pro diagnostické účely	LP s touto LL nebyl nikdy registrován.
LL	benzathin benzylpenicilin	Retarpen inj 2,4 MU	penicilinové antibiotikum v depotní formě	Nedostupnost LP Pendepon Compositum inj 1,5 MU.
LL (LF)	6-merkaptopurin	Puri-Nethol tbl 25 × 50 mg	cytostatikum, imunosupresivum	Ukončení registrace; registrovaný, ale na trhu ČR neobchodovaný LP.
LF	baklofen	Baclofen Meduna intrathecal	centrální myorelaxans/spasticita	Nikdy nebyla registrace (dříve používán Lioresal intrathecal jako mimořádný dovoz).
LF	ibuprofen	Pedea inj 5 mg/ml	léčba otevřené tepenné dučeje u nedonošených novorozenců	LP v této LF nebyl nikdy registrován.
LF	cyklofosfamid	Endoxan tbl 50 × 50 mg	cytostatikum, imunosupresivum	Ukončení registrace LP obsahujících perorální cyklofosfamid.

LF – léková forma; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek

ze o půlroční průřezové šetření ve vybraných zdravotnických zařízeních.

Jedním z důvodů širokého rozsahu off-label použití v pediatrii je nedostatečná harmonizace mezi důkazy v publikované literatuře, které jsou ověřené klinickou praxí, a schváleným rozhodnutím o registraci (15, 16). Nejčastější typ off-label preskripce u dětí se týká oblasti dávkování. Úprava dávkování dělením či drcením tablet nebo otevíráním tobolek může být pro vybrané pacienty nezbytná i u těch LP, které mají schválenou pediatrickou indikaci (16). Je však třeba zdůraznit, že off-label není nutně synonymem pro nesprávné nakládání s LP a zejména v pediatrii je často nevyhnutelné. Na druhou stranu je nutné vzít v potaz pravděpodobně vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků při používání neregistrovaných LP nebo off-label způsobem, které je však zpravidla doprovázeno nedostatečným hlášením na regulační lékové autority, a tím může být méně známé (19).

Stejně jako u mimořádného dovozu nese i u off-label použití plnou zodpovědnost poskytovatel zdravotních služeb a pacient/zákonný zástupce musí být o daném léčebném postupu řádně informován a souhlasit s ním. Hlášení na SÚKL není povinné a označení LP se řídí rozhodnutím o registraci, tzn., že v tomto směru není dáno žádné zvláštní opatření (5, 7).

## Off-label na příkladech

Off-label použití v pediatrii lze demonstrovat na příkladu běžných léčiv, a to antipyretik a analgetik paracetamolu a metamizolu. Možnost podání paracetamolu *per os* či *per rectum* je v odborné pediatrické literatuře doložena i pro nezralé novorozence od 28. týdne korigovaného gestačního stáří, respektive intravenózně od 32. týdne korigovaného věku (20), přitom například SPC paracetamolu čípkový uvádí jako kontraindikaci podání dětem s tělesnou hmotností menší než 7 kg. Perorální lékové formy paracetamolu je doporučeno podávat dětem až od 3 měsíců věku.

Intravenózní podání paracetamolu se dle SPC novorozencům nedoporučuje vůbec (21). Off-label použití se vyskytuje i u metamizolu ve formě intravenózní infuze. SPC Novalginu inj<sup>®</sup> upozorňuje, že kojencům od 3 do 11 měsíců (o hmotnosti 5–8 kg) lze LP podat výlučně intramuskulárně (21). V praxi je však intramuskulární podání u dětí nevýhodné z důvodů bolestivosti, proto je tento LP často podáván off-label kojencům do 1 roku jako nitrožilní infuze na 15 minut v jednotlivé dávce 15 mg/kg naředěné do 10 ml fyziologického roztoku (22).

Demonstrovat vícenásobné off-label použití lze také na kazuistice dvouletého dítěte (váha 12 kg), které bylo hospitalizováno na specializovaném pracovišti jednotky intenzivní péče s nálezem pleuropneumonie. Z důvodů rozsáhlého nálezu byly jako off-label indikovány kortikosteroidy a k nim z důvodů gastroprotektce přidány inhibitory protonové pumpy, konkrétně omeprazol. Perorální příjem nebyl u pacienta možný a pro intravenózní podání omeprazolu není v SPC pro pediatrickou populaci schválená indikace (21). Proto bylo zvoleno enterální podání magistraliter připraveného roztoku omeprazolu v dávce 10 mg nazogastrickou sondou, přičemž i tento postup lze klasifikovat jako off-label. Dále bylo pacientovi kvůli zavedení hrudního drénu nutné podat vedle paracetamolu a/nebo metamizolu další analgezie. Na některých pracovištích je běžné kontinuální podání opioidů jako například tramadol nebo nalbufin, což je však také off-label, neboť to není uvedeno v SPC pro dospělou ani pediatrickou populaci (21). Pro zmírnění dyskomfortu pacienta je možné eventuálně přidat i mírnou sedaci, k čemuž lze pro smíšené analgeticko-sedativní účinky využít klonidin v kontinuální infuzi. V případě parenterálního podání LP s obsahem klonidinu je tak nutné přistoupit současně ke kombinaci off-label použití a mimořádného dovozu. V rámci léčby pleuropneumonie je často intrapleurálně aplikováno fibrinolytikum jako například

altepláza. Použití alteplázy je v pediatrické populaci taktéž off-label, neboť i přes přijatelný bezpečnostní profil není dostupná evidence podporující tento přístup dostatečně silná, a to ani u dospělých pacientů (23, 24).

## Závěr

Článek shrnuje legislativní a praktické aspekty používání neregistrovaných léčiv v obecné populaci, kdy tato potřeba neustále roste zejména z důvodů přerušení dodávek daných LP do ČR. Příklady takového použití v pediatrii demonstřují tabulky 1 a 2. V dětské a dospívající populaci přispívá k problematice nedostupnosti LP náročnost provádění klinických studií (např. nízký počet hodnocených subjektů, získávání informovaných souhlasů apod.). Předpokládá se, že až 70 % léčiv v pediatrii je používáno způsobem „*unlicensed*“ nebo „*off-label*“ s převahou u nižších věkových kategorií, neboť často není k dispozici jiná terapeutická alternativa (25). Základním pravidlem je však vždy zhodnotit přínos a rizika léčebného postupu a o použití neregistrovaného léčiva nebo registrovaného LP neregistrovaným způsobem informovat pacienta/zákonného zástupce. Použití neregistrovaných léčiv vyžaduje i zvýšené nároky na zacházení s těmito LP tak, aby se minimalizovalo riziko lékového pochybení. Vedle edukace pacienta je nezbytné jak u lékárně, tak na lůžkovém oddělení nastavit a akceptovat pravidla pro správné uchovávání, přenos a likvidaci LP. V rámci zvyšování bezpečnosti farmakoterapie je pak z pozice zdravotnického pracovníka nezbytné, a z pozice pacienta doporučené, hlásit na oddělení farmakovigilance SÚKL podezření především na závažné a neočekávané nežádoucí účinky LP (26).

*Podpořeno z programového projektu*

*Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-33463A.*

*Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.*

## LITERATURA

1. Nedostupnost léčiv v ČR. [on line]. SÚKL, c2016 [cit. 2016-09-28]. Dostupný z [www: http://www.sukl.cz/nedostupnost-leciv-v-cr](http://www.sukl.cz/nedostupnost-leciv-v-cr).
2. Langerová P, Vrtal J, Fürstová J. Výskyt off-label a unlicensed preskripce u dětí. *Klin Farmakol Farm.* 2012; 26(4): 161–165.
3. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* 1998; 316(7128): 343–345.
4. Láďová K, Thomson P, Halačová M, Jiráček P. Možnosti ovlivnění bolestivosti při podávání intramuskulárního benzathinu penicilinu G. *Pediatr. Praxi.* 2016; 17(4): 220–223.
5. Zákon MZ ČR č. 378/2007 Sb., o léčivech [on line]. c2016 [cit. 2016-09-28]. Dostupný z <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonParjsp?idBiblio=65289&nr=378~2F2007&rpp=15#local-content>.
6. Vyhláška o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajů uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání

- lékařských předpisů 54/2008 Sb. [on line]. c2016 [cit. 2016-09-28]. Dostupný z <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonParjsp?idBiblio=66711&nr=54~2F2008&rpp=15#local-content>.
7. Anonymous. Možnosti použití neregistrovaného léčivého přípravku – 1. část. Farmakoterapeutické informace 12/2013. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Praha: SÚKL 2013; 4 s.
8. UST-11 verze 4 Formulář oznámení o použití neregistrovaného léčivého přípravku. [on line]. SÚKL, c2016 [cit. 2016-09-28]. Dostupný z <http://www.sukl.cz/modules/unregistered/?rewrite=modules/unregistered>.

9. Neregistrované léčivé přípravky. [on line]. SÚKL, c2016 [cit. 2016-10-02]. Dostupný z [www: http://www.sukl.cz/6-neregistrovane-licive-pripravky-16](http://www.sukl.cz/6-neregistrovane-licive-pripravky-16).
10. Dodávky léčivých přípravků v ČR v jednotlivých letech. [on line]. SÚKL, c2016 [cit. 2016-10-02]. Dostupný z [www: http://www.sukl.cz/dodavky-liciv-v-ceske-republice-v-jednotlivych-letech](http://www.sukl.cz/dodavky-liciv-v-ceske-republice-v-jednotlivych-letech).
11. Věstníky [on line]. Ministerstvo zdravotnictví, c2016 [cit. 2016-10-19]. Dostupný z [www: http://www.mzcr.cz/Legislativa/obsah/vestnik-mz\\_1768\\_11.html](http://www.mzcr.cz/Legislativa/obsah/vestnik-mz_1768_11.html).
12. Databáze léků [on line]. SÚKL, c2016 [cit. 2016-10-19]. Dostupný z [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php).
13. Němcová A, a kol. Klinická hodnocení léčiv – zapojení lékáren – použití neregistrovaných LP. [on line]. SÚKL, c2016 [cit. 2016-10-02]. Dostupný z [www: http://www.sukl.cz/sukl/prezentace-ze-seminare-c-5](http://www.sukl.cz/sukl/prezentace-ze-seminare-c-5).
14. Distribuce a výdej léčiv v České republice v 1. čtvrtletí roku 2016. Distribuce a výdej léčiv v České republice v 2. čtvrtletí roku 2016 [on line]. SÚKL, c2016 [cit. 2016-10-19]. Dostupný z [www: http://www.sukl.cz/rok-2016](http://www.sukl.cz/rok-2016).
15. Sutherland A, Waldek S. It is time to review how unlicensed medicines are used. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71(9): 1029–1035.
16. Pandolfi ni C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005; 164(9): 552–558.
17. Schweigertova J, Durisova A, Dolnikova D, Ondriasova E, Balazova M, Slezakova V, Kuzelova M. Off-label and unlicensed use of medicinal products in the neonatal setting in the Slovak Republic. *Pediatr Int*. 2016; 58(2): 126–131.
18. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. *Ital J Pediatr*. 2014; 40: 12.
19. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children [on line]. EMEA c2008. [cit. 2016-10-19]. Dostupný z [www: http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf).
20. Paracetamol [on line]. British National Formulary for Children September 2016 via MedicinesComplete. [cit. 2016-10-02]. Dostupný z [www: http://www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)
21. MV-AISLP. 2016, verze 4.
22. Osobní komunikace JIP pro kojence a větší děti, Dětská klinika, FN Hradec Králové, [cit. 2016-10-24].
23. Israel EN, Blackmer AB. Tissue plasminogen activator for the treatment of parapneumonic effusions in pediatric patients. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(5): 521–532.
24. Piccolo F, Popowicz N, Wong D, Lee YCG. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection. *Journal of Thoracic Disease*. 2015; 7(6): 999–1008.
25. Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC, Van Rijn PC, Van der Werff D, Lie-A-Huen L, Offringa M. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth*. 2011; 21(3): 183–189.
26. Hlášení na podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku. [on line]. SÚKL, c2016 [cit. 2016-10-19]. Dostupný z [www: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).