

Možnosti terapie virových infekcí u dětí

MUDr. Hana Zelená

Oddělení virologie, Centrum klinických laboratoří, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

Řadu virových onemocnění lze v současné době kauzálně léčit antivirovými. Indikace protivirových léků jsou limitovány omezeným spektrem dostupných přípravků a jejich aplikačních forem, toxicitou, vysokou cenou a u dětí navíc věkovým omezením. Jsou podávány především u závažně probíhajících virových infekcí a imundeficitním osobám. Dávkování a léková forma závisí na infekčním agens a závažnosti onemocnění. Antivirotika jsou schválena pro léčbu infekcí HIV, hepatitid B a C, chřipky, některých herpetických virů a RS virů. V režimu off label jsou používána i při léčbě jiných závažných virových nákaz. V profylaktických indikacích je pro VZV k dispozici specifický hyperimunní imunoglobulin a pro profylaxi RSV lze použít humanizovanou monoklonální protilátku. Článek shrnuje možnosti aplikace těchto přípravků s akcentem použití v pediatrické populaci.

Klíčová slova: virové onemocnění, léčba, antivirotika, očkování.

Treatment options for viral infections in children

At present, a number of viral diseases can be treated causally with antiviral drugs. The indications of antiviral drugs are limited by a restricted spectrum of available agents and their pharmaceutical forms, toxicity, high cost, and, in children, even by age restrictions. They are administered primarily in viral infections with a severe course and immune-deficient persons. The dosage and pharmaceutical form depend on the infective agent and disease severity. Antiviral drugs have been approved for the treatment of HIV infection, hepatitis B and C, influenza, some herpesviruses, and RS viruses. In the off-label setting, they are even used in treating other severe viral infections. In prophylactic indications, a specific hyperimmune immunoglobulin is available for VZV, and a humanized monoclonal antibody can be used for RSV prophylaxis. The article summarizes the options of administering these agents, with a particular focus on the use in the paediatric population.

Key words: viral disease, treatment, antiviral drugs, vaccination.

Úvod

Ve srovnání s možnostmi kauzální léčby bakteriálních nebo mykotických infekcí máme pro účinnou terapii virových infekcí k dispozici podstatně méně možností. Virové infekce jsou obvykle asymptomatické nebo s mírným průběhem a mívají samoúdržavný charakter. Většinu běžných virových infekcí proto u imunologicky kompetentních jedinců není nutno léčit podáváním přípravků s antivirovým účinkem. Vzhledem k poměrně častým nežádoucím účinkům jsou tyto léky vyhrazeny především pro závažně probíhající virové infekce a dále pro imunokompromitované jedince, u nichž i běžná virová onemocnění mívají těžký, ne-

zřídka život ohrožující průběh. Širší využití nacházejí topicky působící antivirotika bez systémového účinku, u nichž je riziko nežádoucích reakcí minimální.

Přípravky používané k léčbě virových infekcí můžeme rozdělit do několika skupin na základě mechanismu účinku. Jako antivirotika (nebo virostatika) jsou označovány přípravky zasahující do replikace viru buď zabráněním vniku virové nukleové kyseliny do buňky či inhibicí replikace viru. Využívá se rovněž imunomodulátorů, především interferonů s obecným antivirovým účinkem. Pro profylaxi i léčbu některých virových infekcí lze aplikovat specifické hyperimunní imunoglobuliny (např. Varitect,

Cytotect) nebo monoklonální humanizované protilátky (palivizumab, rituximab). Ve snaze zabránit fulminantnímu průběhu některých závažných virových infekcí, zejména virových hemoragických horeček, se experimentálně používají látky ovlivňující patofyziologické děje vyvolané virovou infekcí (ikatibant).

Úskalí antivirové léčby

I přes nesporné úspěchy a objevy v oblasti léčby virových onemocnění, zejména HIV a virových hepatitid, je spektrum preparátů pro specifickou antivirovou léčbu zatím značně limitované ve srovnání s dostupnými antibiotiky a antimykotiky. Zdaleka ne pro všechny skupiny

virů máme k dispozici přípravky pro kauzální léčbu. Antivirotika (virostatika) jsou dostupná a schválená pouze pro léčbu virových hepatitid B a C, HIV, pro léčbu některých herpetických infekcí, chřipky a RS viru. Na některé další RNA viry způsobující virové hemoragické horečky nebo těžké neuroinfekce jsou experimentálně antivirotika rovněž používána, avšak efekt není příliš přesvědčivý. Antivirotika ani ve schválených indikacích nejsou vždy dostatečně efektivní, mají jen virostatický účinek a efekt lze očekávat pouze v případě, že je léčba zahájena velmi záhy v začátku klinických symptomů. Limitací je dále jejich toxicita, vzhledem k tomu, že zasahují přímo do funkce hostitelské buňky. Některá antivirotika pro svou toxicitu vůbec nelze použít pro systémovou léčbu. Problémem je i rychle vznikající rezistence vůči antivirotikům, proto i nutnost vývoje stále nových preparátů a jejich vysoká cena. Nejsou k dispozici všechny vhodné lékové formy, nebo nejsou v daném státě registrovány. Je poměrně malá zkušenost s podáváním těchto léků dětem, tudíž chybějící klinické studie neumožňují schválení jejich indikací pro podání v nižších věkových skupinách.

Obecné indikace podávání léků s protivirovým účinkem

Podle spektra účinku můžeme antivirotika rozdělit na přípravky pro léčbu hepatitidy B a C, HIV, herpetických virů, chřipky, RS viru a dalších RNA virů.

Vzhledem k tomu, že většina virových nákaz u imunokompetentních osob probíhá lehce a má samoúdržavný charakter, není antivirová léčba ve většině případů indikována u dětí ani u dospělých osob. Pro úskalí shrnutá v předchozím odstavci je antivirová léčba limitována pouze pro poměrně úzké spektrum pacientů a onemocnění. Jde v prvé řadě o léčbu HIV, hepatitid B a C, u nichž je k dispozici největší množství účinných preparátů a klinických studií potvrzujících jednoznačný přínos antivirové léčby u všech pacientů s uvedenými infekcemi. Léčba těchto nemocných probíhá ve specializovaných centrech a není předmětem tohoto článku.

Dále je antivirová léčba aplikována u těžce probíhajících herpetických infekcí (např. herpetická encefalitida, pásový opar) nebo u závažného průběhu chřipky (především chřipková pneumonie). U imunokompromitovaných osob probíhají i běžné virové infekce závaž-

něji, nežádoucí i s fatálním průběhem, proto je u nich antivirová léčba indikována vždy, je-li na danou infekci k dispozici. Antivirotika jsou u nich používána i profylakticky. Jde např. o osoby s vrozenými či získanými imunodeficity, o pacienty po transplantaci hematopoetických buněk či solidních orgánů, osoby užívající imunosupresivní léčbu, pacienty s nádorovými onemocněními léčené cytostatiky či radioterapií.

Recentní studie prokazují benefit podání antivirotik novorozencům s kongenitální cytomegalovirovou infekcí, která je častou příčinou psychomotorické retardace, progredující sensorineurální ztráty sluchu a poruchy vestibulárního ústrojí. Šestitýdenní aplikace gancicloviru následovaná ročním podáváním valgancicloviru zabránila progresi sluchové poruchy u významného počtu respondentů ve srovnání s kontrolní neléčenou skupinou novorozenců s kongenitální CMV infekcí. Podle jiné studie bylo efektivní podávání perorálního valgancicloviru po dobu 6 měsíců. Stanovení indikací, dávkování a doby terapie vyžaduje multioborový konsenzus s ohledem na nezanedbatelné nežádoucí účinky léčby versus její benefit.

Léky používané pro terapii a profylaxi infekcí herpetickými viry

V současné době je známo 8 lidských herpetických virů, které jsou rozděleny do podčeledí alpha, beta a gammaherpesvirů. Rozdělení lidských herpetických virů a onemocnění jimi způsobená jsou shrnuta v tabulce (Tab. 1).

Nejcitlivější k účinku antivirotik jsou alfaherpesviry (HSV1, 2 a VZV), o něco méně betaherpesviry (především CMV) a prakticky neúčinná jsou antivirotika na gammaherpesviry (tedy EBV a HHV8). Většina antivirotik k systémové léčbě herpetických infekcí patří mezi analogy nukleosidů interferující s transkripcí a replikací virových částic.

Základním antiherpetikem je **aciclovir** (Herpesin, Zovirax), který je analogem guanosinu. Jeho toxicita je nízká, protože jeho účinná forma je vytvářena až ve virem infikované buňce účinkem virové thymidinkinázy. Klinicky je účinný proti HSV1, 2 a VZV. Rezistence je způsobena mutací genu pro virovou thymidinkinázu, nebo vzácněji pro DNA polymerázu. Rezistentní mutanty viru jsou nacházeny častěji u imunokompromitova-

ných osob v důsledku selektivního tlaku. Lék existuje ve formě pro intravenózní, perorální i topické užití. Je určen pro pacienty všech věkových skupin již od novorozeneckého věku. Při perorálním užití je základní dávkování pro dospělé pacienty a děti od 2 let 200 mg každé 4 hodiny 5x denně (s vynecháním noční dávky). Dětem do 2 let věku se podává polovina dávky pro dospělé. Pro léčbu infekcí VZV je nutné vyšší dávkování: dospělým se podává dávka 800 mg 5x denně, dětem od 6 let 800 mg 4x denně, dětem ve věku 2–5 let 400 mg 4x denně a dětem do 2 let 200 mg 4x denně. Při intravenózním podávání se pro výpočet dávkování pro děti ve věku od 3 měsíců do 12 let používá přepočítání na tělesný povrch. Základní dávkování je 250 mg/m² co 8 hodin, pro léčbu herpetické encefalitidy nebo infekcí VZV u imunokompromitovaných je nutno dávku navýšit na dvojnásobek. U novorozenců a kojenců do 3 měsíců věku je doporučená dávka 20 mg/kg co 8 hodin. Obvyklá délka léčby je 5–10 dní u nekomplikovaných infekcí a 14–21 dní u herpetické encefalitidy, neonatálních a diseminovaných infekcí.

Perorálním proléčivem acicloviru je **valciclovir**, který lze použít pro léčbu nekomplikovaných lokalizovaných infekcí HSV a VZV. Je určen pro dospělé a děti starší 12 let, výhodou je kratší dávkovací interval ve srovnání s aciclovirem. Základní dávkování je 500 mg co 12 hodin u infekcí HSV a 1 000 mg co 12 hodin u infekcí VZV. Délka léčby je 5–10 dní.

Ganciclovir je nukleosidovým analogem určeným primárně pro léčbu infekcí CMV. Je metabolizován na účinnou formu virovou i buněčnými thymidinkinázami a je toxičtější než aciclovir. Zejména jde o útlum krvetvorby a teratogenitu. Je přibližně 10x účinnější na CMV než aciclovir, účinkuje rovněž na HSV, VZV a HHV6. Rezistence je podobně jako u acicloviru způsobena mutací genu pro virovou thymidinkinázu nebo DNA polymerázu a je častější u imunokompromitovaných osob. Existuje ve formě intravenózní a jako oční gel pro topické použití. Je schválen pro použití u dospělých a dětí nad 12 let. Obvyklé dávkování při systémovém podání je 5–10 mg/kg co 12 hodin, délka léčby zpravidla 14–21 dní. Pro léčbu kongenitální CMV infekce novorozenců bylo navrženo dávkování 12 mg/kg/den po dobu 6 týdnů následovaná perorálně podáváním valganciclovirem.

Valganciclovir je perorálním proléčivem gancicloviru a je určen primárně pro léčbu CMV

retinitidy a profylaxi CMV infekcí u imunosuprimovaných osob. Byl navržen rovněž jako pokračovací léčba kojenců s kongenitální CMV infekcí po dobu až 1 roku. V této indikaci je základní dávkování 900 mg 1x denně, pro léčbu retinitidy 2x denně. Pro profylaktické použití je schváleno i jeho použití pro děti, dávkování se vypočítá podle tělesného povrchu a clearance kreatininu podle speciálního vzorce uvedeného výrobcem.

Jako rezervní antiherpetika jsou k dispozici **cidofovir** a nukleosidový pyrofosfátový analog **foscarnet**, které jsou účinné i na rezistentní mutanty. Jsou účinné na HSV, VZV, CMV. Nevýhodou je vysoká cena a u foscarnetu i významná nefro-, hemato- a neurotoxicita. Jejich použití pro pediatrickou populaci není schváleno a dostupnost v ČR je omezená.

Jako postexpoziční profylaxe jsou vysoce účinné **hyperimunní specifické globuliny** určené pro jedince s vysokým rizikem závažného průběhu infekce. **Varitect** je určen pro profylaktické podání novorozencům matek s varicelou, která se manifestovala v období 5 dní před porodem až 2 dny po porodu anebo pro imunosuprimované vnímavé děti, u nichž je vysoké riziko fulminantně probíhající varicely. **Cytotect** je aplikován jako postexpoziční profylaxe pacientům po transplantacích od CMV pozitivních dárců a jako podpůrná léčba CMV infekcí u imunokompromitovaných.

Rituximab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD20 B-lymfocytů. Je využíván v léčbě některých B-lymfomů a jiných lymfoproliferativních syndromů v důsledku EBV infekce u imunokompromitovaných osob, zejména po transplantacích hematopoetických buněk. Dávkování je 375 mg/m² v 1–4 infuzích až do clearance EBV viremie.

Léky používané pro terapii a profylaxi chřipky

Viry chřipky se řadí do čeledi *Orthomyxoviridae*, nejdůležitějšími zástupci jsou viry chřipky A a B. Chřipkové viry jsou zodpovědné za nejvyšší počet akutních virových respiračních onemocnění v zimní a jarní sezóně se závažným průběhem. Ačkoliv u většiny nemocných nákaza odezní spontánně nebo za použití symptomatických léčiv, v některých případech probíhá velmi těžce. Nejzávažnější je chřipková pneumonie, která probíhá pod obrazem těžké intersticiální pneumonie s ARDS, s respiračním selháním, nezřídka s nutností

Tab. 1. Rozdělení lidských herpetických virů

Poř. číslo	Název viru	Zkratka	Podčeleď	Onemocnění
HHV-1	herpes simplex virus 1	HSV-1	alpha	kožní a slizniční léze, neuroinfekce
HHV-2	herpes simplex virus 2	HSV-2	alpha	kožní a slizniční léze, neuroinfekce, infekce novorozenců
HHV-3	varicella-zoster virus	VZV	alpha	plané neštovice, pásový opar, neuroinfekce, fulminantní hepatitida, intersticiální pneumonie, neonatální varicella
HHV-4	virus Epsteina Barrové	EBV	gamma	infekční mononukleóza, myokarditida, encefalitida, β-lymfoproliferativní choroby (lymfomy, PTLD, XLD)
HHV-5	cytomegalovirus	CMV	beta	syndrom infekční mononukleózy, hepatitida, infekce u imunokompromitovaných (retinitida, encefalitida, kolitida, pneumonitida), kongenitální CMV infekce
HHV-6	lidský herpesvirus 6	HHV-6	beta	6. nemoc (exanthema subitum, roseola infantum), syndrom infekční mononukleózy, neuroinfekce (HHV-6A), rejekce orgánů a pneumonie u transplantovaných
HHV-7	lidský herpesvirus 7	HHV-7	beta	většinou asymptomatická nebo jako 6. nemoc
HHV-8	lidský herpesvirus 8	HHV-8	gamma	Kaposiho sarkom u pacientů s AIDS

napojení pacienta na extrakorporální oxygenaci ECMO. Chřipková pneumonie končí přes veškerou péči úmrtím až v polovině případů. Proto je u těžce probíhající chřipky, a také u osob s imunodeficitem indikováno včasné podání antivirotik.

První skupinou protichřipkových antivirotik jsou blokátory vodíkového kanálu proteinu M2, které brání uvolnění virové RNA do buněčné cytoplazmy. Patří mezi ně **amantadin** a **rimantadin**. Tyto preparáty účinkovaly na viry chřipky A, avšak téměř všechny současné kmeny chřipky jsou vůči nim rezistentní, proto se již v léčbě chřipky nepoužívají.

Novějšími a účinnějšími antivirotiky jsou inhibitory virové neuraminidázy, které účinkují proti virům chřipky A i B. Jsou určeny i pro profylaktické podání rizikovým osobám v kontaktu s chřipkou. Předpokladem jejich efektu je včasné podání, nejlépe do 48 hodin od prvních příznaků. U pacientů s chřipkovou pneumonií má opodstatnění i pozdější zahájení terapie. V současné době jsou k dispozici 3 preparáty, a sice **oseltamivir** (Tamiflu), **zanamivir** (Relenza) a **peramivir** (Rapivab). V České republice jsou dostupné jen první dva. Oseltamivir existuje jen v perorální formě a je schválen pro všechny věkové skupiny již od narození. Zanamivir je určen k inhalačnímu podání a lze jej podat až

od 5 let věku. Oba lze použít pro léčbu i profylaxi chřipky. V souvislosti s užíváním těchto léků existuje riziko neuropsychických problémů, depresí a dokonce suicidia. Jediným intravenózním přípravkem pro léčbu chřipky je peramivir, který však v ČR není dostupný a je určen pouze pro léčbu dospělých osob od 18 let.

Zanamivir se podává dětem od 5 let věku a dospělým inhalačně v dávce 10 mg co 12 hodin.

Základní dávkování oseltamiviru u dětí do 1 roku je 3 mg/kg co 12 hodin, u dětí od 1 do 12 let 30–75 mg co 12 hodin, u dětí od 13 let a dospělých 75 mg co 12 hodin. U pacientů s těžkou chřipkovou pneumonií je preferováno dvojnásobné dávkování. Obvyklá délka léčby je 5 dní, u těžkých případech déle, zpravidla až do klinické úpravy nebo clearance viru z dýchacích cest. Pro profylaxi se podává základní dávka 1x denně.

Léky používané pro terapii a profylaxi infekcí RS virem

Respirační syncytiální virus (RSV) je RNA virus z čeledi *Paramyxoviridae*. Patří mezi běžné původce infekcí horních dýchacích cest převážně v zimních měsících ve všech věkových skupinách. U starších dětí a dospělých jedinců onemocně-

ní probíhá mírně, malé děti mají těžší průběh. Závažným průběhem RS virové infekce jsou ohroženi především riziková pacienta do 2 let věku, u nichž nákaza nezářka probíhá jako broncholitida nebo intersticiální pneumonie progredující až do respiračního selhání. Mezi rizikové pacienty patří nedonošenci, děti trpící chronickým plicním onemocněním (bronchopulmonální dysplazie, cystická fibróza), děti s vrozenou vývojovou vadou srdce a imunosuprimovaní. U těchto dětí do 2 let věku je v období rizika nákazy RSV indikováno profylaktické podání **palivizumabu**, což je monoklonální humanizovaná protilátka proti F proteinu RSV. Podává se 1x měsíčně intramuskulární injekcí v dávce 15 mg/kg v rizikovém období, přičemž první dávka by měla být podána již před začátkem sezóny. Terapeuticky lze RS virovou infekci ovlivnit podáním **ribavirinu** (Rebetol), jde o nukleosidový analog, inhibitor virové polymerázy. Účinkuje nejen na RS virus, ale i na řadu dalších, především RNA virů. V režimu off label se používá např. při léčbě virových

hemoragických horeček. Pro respirační infekce je vhodnější preparát v inhalační formě, ale u nás je dostupný jen perorální ribavirin. Pro léčbu infekcí RSV je doporučena dávka 15–20 mg/kg/den rozděleně ve 3 denních dávkách. Lze jej podávat dospělým i dětem. Nevýhodou je vysoká toxicita se závažnými nežádoucími účinky, jako je hemolytická anemie, neutropenie, teratogenita, anorexie a u dětí navíc porucha růstu. Jeho použití je proto vyhrazeno pouze pro těžké případy s ohrožením života.

Závěr

I přes omezené spektrum dostupných antivirotik lze v současné době řadu virových chorob úspěšně kauzálně léčit. Zatímco léčba pacientů s infekcí HIV a virovými hepatitidami je koncentrována do specializovaných center, jiné virové infekce, jako jsou HSV a VZV, jsou léčeny lékaři mnoha odborností včetně praktických lékařů pro děti i dospělé. Infekce CMV jsou především problémem imunokompromi-

ovaných pacientů, kteří jsou v péči specializovaných center. Indikace podání antivirotik novorozencům s kongenitální CMV infekcí vyžaduje širokou odbornou diskuzi k nalezení optimálního postupu vzhledem k nežádoucím účinkům léčby. S dalšími závažně probíhajícími akutními virovými infekcemi se setkávají lékaři různých odborností v lůžkové péči. Cílem tohoto článku je upozornit na možnosti a úskalí spojená s antivirovou léčbou především u dětí, jelikož pro pediatrickou populaci existuje řada dalších omezení v použití těchto přípravků. O nasazení antivirové léčby je nutno rozhodovat uvážlivě vzhledem k množství nežádoucích účinků těchto preparátů, na druhou stranu je nutno v indikovaných případech u akutních pacientů léčbu zahájit co nejdříve, protože s časovou prodlevou se efektivita antivirové léčby výrazně snižuje. Předpokladem účelné a včasné antivirové léčby je kvalitní laboratorní virologická diagnostika s využitím přímých i nepřímých metod detekce.

LITERATURA

1. Beneš Jiří. Infekční lékařství. Praha: Galén, 2009: 651s.
2. Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86, p. 1009–1026
3. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17: 1–13.
4. McClain L, et al. Broad-spectrum non-nucleoside inhibitors of human herpesviruses. *Antiviral Res*. 2015; 121: 16–23.
5. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 1015–1028.
6. Rozsypal H. Antivirotika proti herpetickým virům. *Zdravotnictví a medicína 2013* [online]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/antivirotika-proti-herpetickym-virum-472471>
7. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Henghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014; 348: g2545.
8. Lee J, Park JH, Jwa H, Kim YH. Comparison of Efficacy of Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir for the Treatment of Influenza: Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei*

Med J. 2017; 58(4): 778–785.

9. Hama R, Bennett CL. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir. *Acta Neurol Scand*. 2016; 135(2): 148–160.
10. Fernandez H, Banks G, Smith R. Ribavirin: a clinical overview. *Eur J Epidemiol*. 1986; 2: 1–14.
11. Antonen J, Leppanen I, Tenhunen J, Arvola P, Makela S, Vaheri A, Mustonen J. A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Scand J Infect, DiS*. 2013; 45: 494–496.
12. Teissier N, Bernard S, Quesnel S, Van Den Abbeele T. Auditory vestibular consequences of congenital cytomegalovirus infection. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck, DiS*. 2016 Dec; 133(6): 413–418.
13. SPC - Souhrn údajů o přípravku. *herpesin-250-spc.pdf* sp.zn. sukls178224/2013 Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0155939&tab=texts>
14. SPC - Souhrn údajů o přípravku. *herpesin-250-spc.pdf* sp.zn. sukls178223/2013, sp.zn. sukls178225/2013 Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0155938&tab=texts>

15. SPC - Souhrn údajů o přípravku. *cymevene-spc.pdf* sp.zn. sukls104672/2017, 251711/2017 Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0016547&tab=texts>
16. SPC - Souhrn údajů o přípravku. *tamiflu-epar-product-information* cs. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_cs.pdf
17. SPC - Souhrn údajů o přípravku. *rebetol-epar-product-information* cs. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rebetol-epar-product-information_cs.pdf
18. SPC - Souhrn údajů o přípravku. *synagis-epar-product-information* cs. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/synagis-epar-product-information_cs.pdf
19. SPC - Souhrn údajů o přípravku. *mabthera-epar-product-information* cs. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_cs.pdf