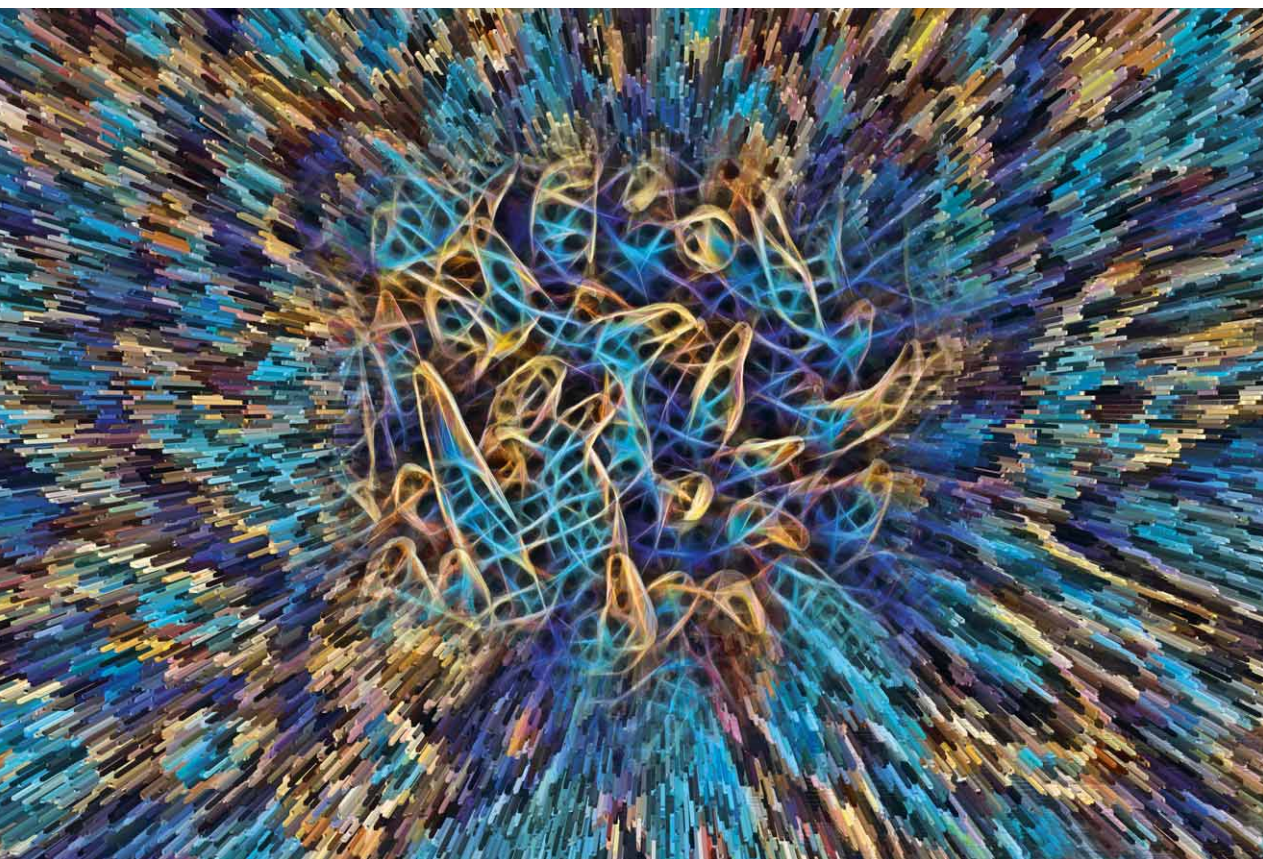


Jan Miroslav Hartinger, Vladimír Tesař a kolektiv

Biologická a cílená léčba

2., zcela přepracované a doplněné vydání



TAVNEOS®: ZAMĚŘENO NA LEPŠÍ KONTROLU ANCA ASOCIOVANÉ VASKULITIDY (GPA/MPA)

Dosáhněte **kvalitnější kontroly onemocnění** Vašich pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou při **lepší funkci ledvin a nižší expozici glukokortikoidům** prostřednictvím first-in-class cílené léčby GPA/MPA¹⁻³

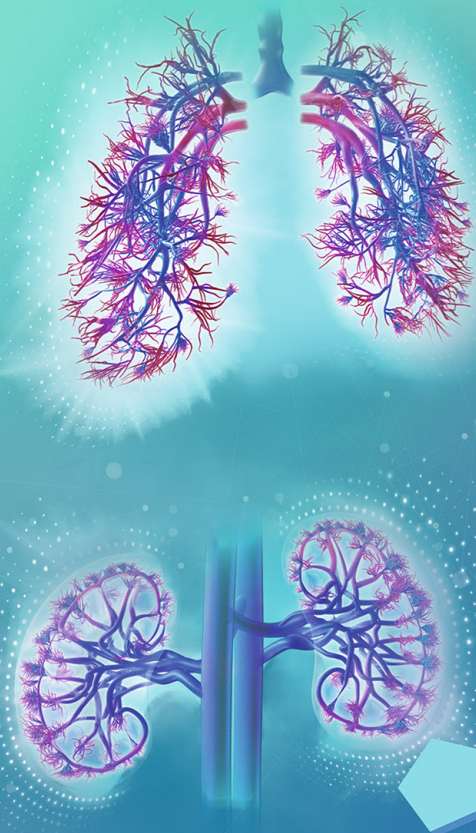
TAVNEOS® je perorální selektivní inhibitor C5aR1 složky komplementu, která je klíčovým faktorem pro vznik cévního zánětu^{1,3,4}

TAVNEOS® snižuje prozánětlivý efekt anafylatoxinu C5a, působícího mimo jiné skrze:^{1,3-6}

- aktivaci a migraci neutrofilů
- adheenci neutrofilů ke stěně malých cév
- kontrakci buněk endotelu a zvýšení cévní permeability

TAVNEOS® je první cílená léčba GPA/MPA zmiňovaná v evropských doporučeních EULAR a KDIGO^{3,8-10}

Přípravek Tavneos je v kombinaci s režimem s rituximabem nebo cyklofosfamidem indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA).



GPA granulomatóza s polyangiitidou; **MPA** mikroskopická polyangiitida; **C5aR1** C5a receptor 1; **C5a** složka komplementu 5a; **EULAR** Evropská aliance revmatologických asociací; **KDIGO** Kidney Disease Improving Global Outcomes (mezinárodní organizace zaměřující se na zlepšení péče o pacienty s onemocněním ledvin).

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Tavneos. 2. Jayne D, et al. N Engl J Med 2021;384(7):599-609. 3. Bekker P, et al. PLoS One 2016;11(10):e0164946. 4. Thurman JM, Holers VM. J Immunol 2006;176(3):1305-10. 5. Kettner E, et al. Nat Rev Nephrol 2017;13(8):448-50. 6. Nakano H, et al. J Immunol 2015;194(8):3803-10. 7. Jannetta JC, Nachman PH. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(10):1680-91. 8. Evropská agentura pro léčivé přípravky (2021). First-in-class medicine recommended for treatment of rare blood vessel inflammation. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-class-medicine-recommended-treatment-rare-blood-vessel-inflammation>. Datum přístupu: srpen 2025. 9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. Kidney Int 2024;105(S):S1-116. 10. Hellmich B, et al. Ann Rheum Dis 2023;01-18.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Tavneos 10 mg tvrdé tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg avacopanu. **Léková forma:** tvrdá tobolka. **Terapeutické indikace:** přípravek Tavneos je v kombinaci s režimem s rituximabem nebo cyklofosfamidem indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA). **Dávkování a způsob podání:** léčba má být zahájena s sledováním zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi v diagnostice a léčbě GPA nebo MPA. **Dávkování:** doporučená dávka je 30 mg přípravku Tavneos (3 tvrdé tobolky po 10 mg) užívaných perorálně dvakrát denně, ráno a večer, s jídlem. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** hepatotoxicita: před zahájením léčby se musí vyšetřit jaterní aminotransferázy a celkový bilirubin. Podávání avacopanu je třeba se vyhnout u pacientů s příznaky onemocnění jater, např. zvýšené AST, ALT, alkalické fosfatázy (ALP) nebo celkový bilirubin > 3 × ULN. U pacientů se musí sledovat zvýšení jaterních aminotransferáz a celkového bilirubinu, nejméně každé 4 týdny od zahájení léčby po dobu prvních 6 měsíců léčby a poté dle klinické indikace. Krev a močovník systém: je třeba vyšetřit počet leukocytů (WBC) před zahájením léčby a sledovat pacienty. Léčba avacopanem nesmí být zahájena, pokud je WBC < 3,5 × 10⁹/l nebo neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l nebo počet lymfocytů < 0,5 × 10⁹/l. Pacienti musí být poučeni, aby neprodávli hlásili jakékoli známky infekce, neobčekaná zhmotnění, krvácení či jakékoli jiné projevy silnějšího kostní dřeně. Závažná infekce: u pacientů musí být provedeno vyšetření na přítomnost závažných infekcí. Před léčbou a během ní musí pacienti informovat svého lékaře o diagnostikované tuberkulóze, infekce virem hepatitidy B, hepatitidy C nebo HIV. Při léčbě těchto pacientů postupujte se zvýšenou opatrností.

V rámci klinického programu avacopanu nebyly identifikovány žádné případy meningitidy vyvolané *Neisseria meningitidis*. Pacienti léčení na vaskulitidu spojenou s ANCA sledujte podle standardní praxe. Příznaky pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* profylaxe se doporučuje u dospělých pacientů s GPA nebo MPA během léčby avacopanem podle místních doporučených postupů klinické praxe. Imunizace: bezpečnost imunizace živými vakcínami po léčbě avacopanem nebyla hodnocena. Vakcinace, pokud možno, proveďte před zahájením léčby avacopanem nebo během klidové fáze onemocnění. Angiopézie: pacienti musí informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky jako je otok obličejů, rty nebo jazyka, pocit přikrocení v hrde nebo ztížené dýchání. V případě angioedému musí být avacopan vysazen. Interakce se silnými induktory: pacienti, u nichž se předpokládá, že budou vyžadovat dlouhodobou léčbu silnými induktořeny CYP3A4 (např. karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenobarbital, fenytoin, rifampicin a fyzikální točkové), nejsou vhodní k léčbě avacopanem. **Srdeční poruchy:** pacienti s GPA nebo MPA jsou ohroženi srdečními poruchami. U pacientů léčených avacopanem byly hlášeny závažné nežádoucí příhody (SAs) v podobě srdečních poruch. Riziko léčby založené na kombinaci s cyklofosfamidem následováním azathioprinem může představovat jejich zvýšené riziko v porovnání s režimem založeným na rituximabu. Obsah glycyrometrakogal-hydroxychlorid: tento léčivý přípravek obsahuje glycyrometrakogal-hydroxychlorid, který může způsobit podráždění žaludku a průjem. **Interakce:** avacopan je substrátem CYP3A4. Současné podávání induktorů nebo inhibitorů tohoto enzymu může ovlivnit farmakokinetiku avacopanu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: avacopan je substrátem CYP3A4. Současné podávání induktorů nebo inhibitorů tohoto enzymu může ovlivnit farmakokinetiku avacopanu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: podávání avacopanu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. **Kojení:** riziko pro kojení novorozence/děti nelze vyloučit. Ne zkládá posouzení

prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání avacopanu. **Nežádoucí účinky:** velmi časté (≥ 1/10): infekce horních dýchacích cest, nazofaryngitida, bolest hlavy, nevolnost, průjem, zvracení, zvýšený jaterní funkční test, snížený počet leukocytů; časté (≥ 1/100 až < 1/10): pneumonie, rinitida, infekce močových cest, sinusitida, bronchitida, gastroenteritida, infekce dolních cest dýchacích, cellulitida, herpes zoster, chřipka, orální kandidóza, herpes číst, otitis media, neutropenie, bolest břicha, zvýšená kreatininfosfatáza; méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100): angioedém; není známo: polikóvé poškození jater, syndrom mízních žilových cév. **Předávkování:** avacopan byl hodnocen u zdravých subjektů v maximální celkové denní dávce 200 mg (podávané v dávce 100 mg dvakrát denně) po dobu 7 dnů bez známek toxicity omezující dávku. V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient sledován. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Druh obalu a obsah balení:** lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dávkovým bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním. Velikost balení: 30 nebo 180 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. **Registrační číslo:** EU/1/21/1805/001, EU/1/21/1805/002, EU/1/21/1805/003. **Datum první registrace:** 11. ledna 2022. **Přípravek je viděn na lékárně předepisovat a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Úplnou informaci pro předepisování nalezte v Souhrnu údajů o přípravku na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Více informací se dozvíte na adrese CSL Behring s.r.o., Myskovičkova 2a/1461, 140 00 Praha 4, tel. 241416441, ZP-TAV-001*

*CZ-ANA-2500009

Datum vypracování: srpen 2025 | CZ-ANA-2500012



Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

AbbVie s.r.o.

CSL Behring s.r.o.

GlaxoSmithKline, s.r.o.

ROCHE s.r.o.

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Jan Miroslav Hartinger, Vladimír Tesař a kolektiv

Biologická a cílená léčba

2., zcela přepracované a doplněné vydání

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele.

Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.;
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN;
a kolektiv

Biologická a cílená léčba

2., zcela přepracované a doplněné vydání

Editoři:

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.

Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Kolektiv autorů:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA

prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

MUDr. Simona Arientová, Ph.D., MBA

MUDr. Michaela Brichová

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

MUDr. Markéta Černovská

MUDr. Marie Drösslerová

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.

prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., MBA

MUDr. Lucie Heribanová

doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.

MUDr. Aneta Klímová, Ph.D.

prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.

MUDr. Ladislav Lacina

doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová, Ph.D.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

MUDr. Ľubomír Minařík, Ph.D.

MUDr. Marta Olejárová, CSc.

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

MUDr. Petr Polidar

doc. MUDr. Igor Richter, Ph.D.

doc. MUDr. Eva Říhová, CSc.

Mgr. Šárka Selvekerová

prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.

MUDr. Barbora Svobodová

prof. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA,

FASN, FISN

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., FERA, dr. h. c.

doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D.

MUDr. Prokop Vodička

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., MHA, FESC

doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

Recenzenti:

prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

Text kapitol 2–4 vznikl za podpory výzkumné iniciativy Ministerstva zdravotnictví ČR (RVO-VFN 64165), text kapitoly 14 za podpory RVO MZ ČR 64165.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky dodali autoři. Obrázky 8.2, 8.3, 8.10–8.12, 8.18, 9.4, 9.14, 11.2, 12.1, 12.9 překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Obrázek 12.2 nakreslil Ivan Hořejší, publikováno se svolením vydavatelství MEDICAL TRIBUNE CZ.

Cover Photo © Depositphotos, 2026

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2026

© Grada Publishing, a.s., 2026

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10335. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Mgr. Klára Procházková

Jazyková korektura a redakce PhDr. Alena Palčová, Mgr. Klára Choulíková

Sazba a zlom Bc. Jaroslav Kolman

Počet stran 564

Vydání druhé, (v Grada Publishing 1. vydání), Praha 2026

Vytiskla tiskárna FINIDR, s.r.o., Český Těšín

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-8331-9 (pdf)

ISBN 978-80-271-3765-7 (print)

Kolektiv autorů:

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.

Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA

Sanatorium prof. Arenbergera, Praha

prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

MUDr. Simona Arientová, Ph.D., MBA

Klinika infekčních nemocí 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice Praha

MUDr. Michaela Brichová

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka

MUDr. Markéta Černovská

Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

MUDr. Marie Drösslerová

Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., MBA

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Lucie Heribanová

Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.

I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Aneta Klímová, Ph.D.

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

MUDr. Ladislav Lacina

Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová, Ph.D.

Oddělení A – oddělení klinické onkologie a Oddělení klinických studií Masarykova onkologického ústavu

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA

Neurologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

Neurologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Ľubomír Minařík

I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Marta Olejárová, CSc.

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

MUDr. Petr Polidar

Centrum pro diagnostiku a léčbu primárních bolestí hlavy, Neurologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

doc. MUDr. Igor Richter, Ph.D.

Oddělení radiační onkologie Krajské nemocnice Liberec, a.s.

doc. MUDr. Eva Říhová, CSc.

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Mgr. Šárka Selvekerová

Oddělení klinických studií Masarykova onkologického ústavu

prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.

Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Barbora Svobodová

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D.

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice,
Ústav radiační onkologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., FERA, dr. h. c.

Klinika nefrologie Transplantcentra a Transplantační laboratoř Institutu klinické a experimentální medicíny

doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D.

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Prokop Vodička

I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., MHA, FESC

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

Osteocentrum III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze



Roche

Váš partner
v inovativní léčbě
www.roche.cz

ROCHE s.r.o., Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
M-CZ-00005252

Obsah

1	Biologická a cílená léčba – definice a velmi stručná historie	15
	<i>Jan Miroslav Hartinger, Ondřej Slanař, Vladimír Tesař</i>	
1.1	Stručná historie vývoje biologické a cílené léčby	16
2	Monoklonální protilátky a fúzní proteiny	19
	<i>Jan Miroslav Hartinger</i>	
2.1	Monoklonální protilátky	19
2.2	Cílené úpravy struktury monoklonálních protilátek za účelem úpravy farmakokinetických a farmakodynamických vlastností	32
2.3	Fúzní proteiny	36
2.4	Navázání polyetylen glykolových řetězců za účelem ochrany proteinu	37
2.5	Nežádoucí účinky monoklonálních protilátek a fúzních proteinů	37
2.6	Lékové interakce monoklonálních protilátek	39
3	Farmakologické aspekty chemických léčiv používaných pro cílenou léčbu	43
	<i>Jan Miroslav Hartinger</i>	
3.1	Inhibitory tyrosinkinázy (TKI)	43
3.2	mTOR inhibitory	59
3.3	Inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDKi)	60
3.4	Inhibitory proteazomu	62
3.5	Inhibitory poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARPi)	63
3.6	Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1PR)	64
3.7	Další skupiny látek používaných v cílené léčbě	65
4	Léčba na bázi RNA molekul	69
	<i>Jan Miroslav Hartinger</i>	
4.1	Mechanismy účinku terapie RNA	71
4.2	Způsob dopravy RNA do cílových buněk	74
4.3	Farmakokinetika RNA léčiv	76
4.4	Nežádoucí účinky RNA terapie	77
4.5	Klinické využití	78
5	Klinické studie a jejich význam v cílené léčbě	82
	<i>Radka Lordick Obermannová, Šárka Selvekerová</i>	
5.1	Fáze klinických studií	82
5.2	Nová uspořádání klinických studií v precizní medicíně	84
5.3	Regulační a etické aspekty klinických studií v praxi	85
6	Biosimilární léky (biosimilars)	89
	<i>Ondřej Slanař</i>	
6.1	Význam biosimilárních léků	90
6.2	Regulační koncept biosimilarity	91
6.3	Průkaz bezpečnosti a účinnosti biosimilárního přípravku	93

6.4	Rozdíl biosimilárních léčiv a generik	95
6.5	Indikace biosimilárních léků	95
6.6	Zaměnitelnost	95
7	Biologická a cílená léčba v hematologii	98
	<i>Prokop Vodička, Lubomír Minařík, Anna Jonášová, Marek Trněný</i>	
7.1	Léčebné přístupy	98
7.2	Léčba agnostická k molekulární patogenezi	103
	<i>Prokop Vodička, Marek Trněný</i>	
7.3	Léčba založená na molekulární patogenezi	108
	<i>Lubomír Minařík, Anna Jonášová</i>	
7.4	Léčba z pohledu jednotlivých skupin onemocnění	114
8	Přehled cílené léčby v onkologii	124
	<i>Petra Tesařová, Bohuslav Melichar, Radka Lordick Obermannová, Šárka Selvekerová, Tomáš Büchler, Igor Richter, Michal Vočka</i>	
8.1	Úvod do problematiky	124
	<i>Petra Tesařová</i>	
8.2	Monoklonální protilátky v onkologické léčbě	131
	<i>Bohuslav Melichar</i>	
8.3	Antibody-drug conjugates	136
	<i>Radka Lordick Obermannová, Šárka Selvekerová</i>	
8.4	Imunoterapie v onkologii	141
	<i>Bohuslav Melichar</i>	
8.5	Cílená léčba malými molekulami	150
	<i>Tomáš Büchler</i>	
8.6	Hormonální léčba	162
	<i>Igor Richter</i>	
8.7	Precizní onkologie	168
	<i>Tomáš Büchler</i>	
8.8	Nové cílené léky	171
	<i>Michal Vočka</i>	
9	Biologická a cílená léčba revmatických onemocnění	207
	<i>Karel Pavelka, Marta Olejárová</i>	
9.1	Biologická léčba revmatoidní artritidy	207
	<i>Karel Pavelka</i>	
9.2	Biologická léčba axiálních spondyloartritid	224
	<i>Karel Pavelka</i>	
9.3	Biologická léčba psoriatické artritidy	234
	<i>Karel Pavelka</i>	
9.4	Systémový lupus erythematoses	245
	<i>Marta Olejárová</i>	
9.5	Sjögrenův syndrom	258
	<i>Marta Olejárová</i>	

9.6	Systémová sklerodermie	261
	<i>Marta Olejárová</i>	
9.7	Idiopatické zánětlivé myopatie	264
	<i>Marta Olejárová</i>	
9.8	Stilova nemoc	268
	<i>Marta Olejárová</i>	
9.9	Dna	270
	<i>Marta Olejárová</i>	
10	Biologická léčba v dermatologii	283
	<i>Petr Arenberger, Monika Arenbergerová</i>	
10.1	Biologická léčba psoriázy	283
10.2	Biologická léčba atopické dermatitidy	300
10.3	Biologická léčba hidradenitis suppurativa	311
10.4	Chronická spontánní urtikarie	313
10.5	Biologická a cílená léčba maligního melanomu	314
10.6	Kožní T buněčné lymfomy	332
10.7	Lokálně progredující a metastazující spinocelulární karcinom kůže	334
10.8	Lokálně progredující a metastazující bazaliom	335
11	Biologická a cílená léčba v gastroenterologii: ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc	346
	<i>Milan Lukáš</i>	
11.1	Charakteristika idiopatických střevních zánětů	346
11.2	Anti-TNFa léčiva	348
11.3	Léčiva blokující pohyblivost bílých krvinek (antiintegriny)	353
11.4	Anticytokiny (antiinterleukiny)	354
11.5	Indikace a kontraindikace k zahájení biologické léčby	365
11.6	Léčebné strategie	373
11.7	Cílená léčba malými molekulami	381
12	Biologická a cílená léčba v pneumologii	394
	<i>Martina Koziar Vašáková, Markéta Černovská, Lucie Heribanová, Marie Drösslerová, Ladislav Lacina</i>	
12.1	Biologická a cílená léčba bronchiálního astmatu	394
	<i>Lucie Heribanová</i>	
12.2	Cílená léčba bronchogenního karcinomu	399
	<i>Markéta Černovská</i>	
12.3	Imunoterapie v léčbě bronchogenního karcinomu	406
	<i>Marie Drösslerová</i>	
12.4	Biologická a cílená léčba v terapii intersticiálních plicních procesů	412
	<i>Ladislav Lacina, Martina Koziar Vašáková</i>	
13	Biologická terapie v nefrologii	424
	<i>Zdenka Hrušková, Barbora Svobodová, Jan Miroslav Hartinger, Vladimír Tesař</i>	
13.1	Biologická terapie v léčbě vybraných glomerulonefritid	424
13.2	Atypický hemolyticko-uremický syndrom	435

14	Biologická léčba v kardiologii	444
	<i>Michal Vrablík</i>	
	14.1 Hypolipidemická biologická léčba	444
	14.2 Další vybrané možnosti biologické léčby v kardiologii	458
15	Biologická a cílená léčba v neurologii	461
	<i>Jan Mareš, Petr Polidar</i>	
	15.1 Roztroušená skleróza	461
	<i>Jan Mareš</i>	
	15.2 Biologická a cílená léčba neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra	471
	<i>Jan Mareš</i>	
	15.3 Migréna	474
	<i>Petr Polidar, Jan Mareš</i>	
	15.4 Alzheimerova demence	476
	<i>Jan Mareš</i>	
16	Biologická a cílená léčba v oftalmologii	479
	<i>Aneta Klímová, Petra Svozílková, Michaela Brichová, Eva Říhová, Jarmila Heissigerová</i>	
	16.1 Biologická léčba v terapii imunitně podmíněných zánětů očních tkání	479
	16.2 Biologická léčba antiangiogenními přípravky podávanými do sklivce	486
	16.3 Biologická léčba s imunomodulačními účinky podávaná do sklivce	488
17	Biologická a cílená léčba u transplantací	491
	<i>Ondřej Viklický</i>	
	17.1 Monoklonální protilátky	491
	17.2 Polyklonální antithymocytární protilátky	495
	17.3 Ostatní biologická léčiva	496
18	Biologická a cílená léčba v infektologii	500
	<i>Simona Arientová</i>	
	18.1 Biologická a cílená léčba infekce covidu-19	500
19	Biologická a cílená osteoanabolická léčba osteoporózy	505
	<i>Vít Zikán</i>	
	19.1 Biologická antiremodelační léčba	508
	19.2 Osteoanabolická léčba	511
	19.3 Léky s duálním mechanismem účinku na kostní remodelaci	515
	19.4 Dlouhodobá a sekvenční léčba osteoporózy	516
	19.5 Monitorování léčby osteoporózy	520
20	Biologická léčba diabetu	525
	<i>Jan Šoupal</i>	
	Souhrn	529
	Summary	530
	Seznam zkratk	531
	Medailonky editorů	555
	Rejstřík	557

Předmluva k 1. vydání

Předkládaná kniha představuje pokus o základní přehled vývoje a současného místa biologické a cílené léčby v různých medicínských oborech. Není zaměřena na odborníky jednotlivých oborů, kteří mají s touto léčbou velmi bohaté zkušenosti, ale na širší lékařskou veřejnost, pro kterou je často velmi obtížné se v této dynamicky se rozvíjející oblasti i jen bazálně zorientovat. O téma biologické léčby se také stále více zajímají pacienti a laická veřejnost, na jedné straně s někdy až nerealistickými očekáváními a představami o vysoké účinnosti a naprosté absenci nežádoucích účinků, na druhé straně s obavami a nedůvěrou. I lékaři, kteří se sami biologickou léčbou nezabývají, by tak měli mít základní přehled, jaká biologická léčba se aktuálně v jednotlivých indikacích používá, aby mohli splnit očekávání svých pacientů a o léčebných možnostech je informovat.

Biologická a cílená léčba bývá tradičně spojována hlavně s onkologií a hematologií, obory, kde se začala používat ve velkém měřítku nejdříve a kde u některých chorob dramaticky změnila prognózu nemocných. Může se tedy zdát nepřiměřeným, že v této knize zaujímá hematologie a onkologie relativně malé místo a autoři nezacházejí do příliš velkých podrobností. Důvodem je to, že kniha je zaměřena zejména na lékaře jiných odborností, ale i to, že v posledních letech je již většina nových monoklonálních protilátek testována v neonkologických indikacích a tento trend bude nepochybně pokračovat. V této knize jsme překročili nejen hranice onkologie a hematologie, ale také hranice interních oborů vůbec, protože biologická a cílená léčba se v posledních letech stále více rozvíjí v neinterních oborech, zejména v neurologii, dermatologii a očním lékařství.

Vývoj biologické a cílené léčby je tak dramatický, že kniha bude nepochybně rychle zastarávat a informace v ní obsažené bude nutno korigovat informacemi, které budou přicházet zejména z probíhajících klinických studií. Možným řešením by do budoucna mohla být webová aplikace, která by umožnila informace v definovaných intervalech doplňovat a upravovat. Takovýto přístup je ale i z hlediska spolupráce s velkým počtem spoluautorů velmi náročný.

Do budoucna bude jistě nutno věnovat stále větší pozornost farmakoekonomickým aspektům biologické léčby. Zajištění dostupnosti této léčby pro všechny potřebné nemocné v přibývajících indikacích a v souvislosti s rozšiřujícími se možnostmi léčby v stávajících indikacích bude jistě vytvářet i v bohatých zemích nemalý tlak na zdravotní systémy.

Koordinovat práci kolektivu autorů zabývajících se velmi širokým spektrem onemocnění se ukázalo být složité a je třeba připustit, že proporce mezi jednotlivými kapitolami nemusí být optimální a kniha může působit spíše jako sborník příspěvků než striktně koordinovaný učební text, kterým ale nikdy neměla ambice být. Nakonec jsme se po zralé úvaze rozhodli ponechat kapitoly (i z hlediska rozsahu) takové, jaké je autoři na základě našich obecných instrukcí připravili. Těsnější koordinace zůstává jistě potenciálním cílem pro případná další vydání.

Na závěr bych rád poděkoval celému kolektivu autorů, špičkovým odborníkům ve svých oborech, kteří si našli v rámci svého bohatého programu čas, aby toto náročné téma pro širší veřejnost zpracovali. Velmi oceňuji nelehkou práci recenzenta knihy doc. Klenera, který k jednotlivým kapitolám přispěl mnoha cennými připomínkami. Vynikající byla také spolupráce s nakladatelstvím Mladá Fronta, zejména s paní doktorkou Lízlerovou, která byla hlavním motorem, který posouval přípravu knihy dopředu.

Doufám, že si kniha přes nepochybné nedostatky najde své čtenáře a pomůže rozšířit informace o této významné oblasti moderní léčby.

*V Praze, prosinec 2018
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN*

Předmluva k 2. vydání

Vedle tradičních chemických léčiv činí v současné době biologická léčiva již zcela svébytnou skupinu přípravků s podobnou šíří indikací a stovkami zástupců, jejichž použití je stále běžnější napříč většinou lékařských oborů. Druhé vydání knihy *Biologická a cílená léčba* se snaží tento trend zmapovat, popsat specifika a zvláštnosti těchto molekul, jejich mechanismy účinku a zákonitosti, kterými se řídí jejich pohyb v organismu. Autoři jednotlivých kapitol přinášejí přehled posledních trendů ve farmakoterapii příslušných medicínských oborů a snaží se zachytit v co největší šíři rozsah použití těchto nových léčiv. Opět se nejedná o příručku pro specialisty, ale především o knihu pro lékaře, který odesílá pacienta na specializované pracoviště a chce mít základní představu o tom, co zde může pacient očekávat.

Vzhledem k obtížnému vymezení pojmu biologická a cílená léčba byl ponechán autorům jednotlivých kapitol prostor, aby sami vybrali, co vše do svých textů zahrnou. Oproti prvnímu vydání došlo k významnému nárůstu jak množství léčiv jako takových, tak i metod, kterými se molekuly upravují ať již za účelem změny farmakokinetiky, nebo cílení na konkrétní orgán, enzym nebo antigen. Je příznačné, že oproti prvnímu vydání přibyly zcela nové kapitoly (např. diabetologie, osteologie a biosimilární léčiva), některé kapitoly se rozrostly a přibyly pasáže o zcela nových léčebných postupech, jako je buněčná terapie nebo terapie na bázi RNA molekul.

Velký dík patří jednotlivým autorům, kteří jako přední odborníci ve svých oborech shrnuli aktuální rozsah biologické a cílené terapie jednotlivých onemocnění a pomohli tento přehled pro širší odbornou veřejnost připravit. Za pečlivou pomoc při finální korektuře textu bych chtěl rovněž poděkovat kolegyním, doc. MUDr. Zdence Hruškové, Ph.D., a MUDr. Vladimíře Bednářové, CSc., z Kliniky nefrologie Všeobecné fakultní nemocnice. Věříme, že předkládaná kniha napomůže rozšířit všeobecné povědomí o možnostech farmakoterapie v době vysoce specializovaných medicínských oborů a umožní základní orientaci v moderní farmakoterapii.

V Praze, únor 2026
PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.

1 Biologická a cílená léčba – definice a velmi stručná historie

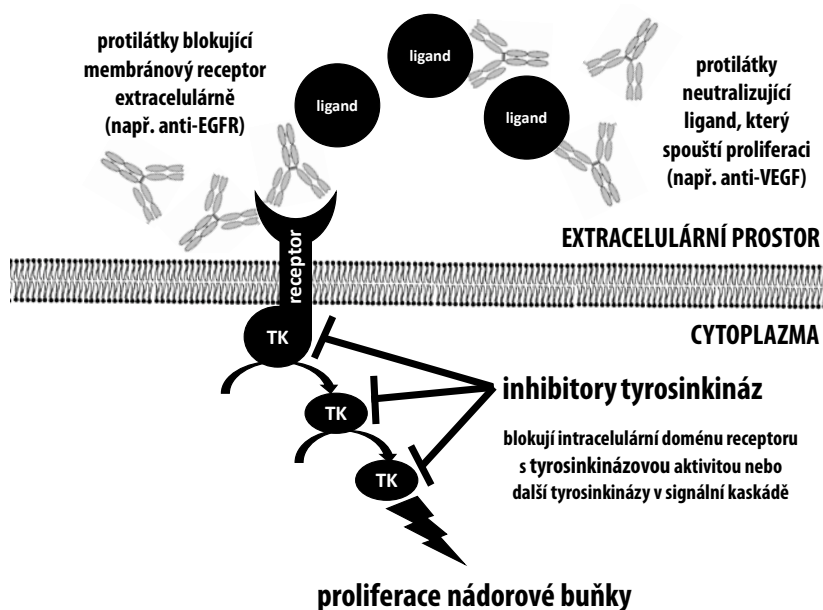
Jan Miroslav Hartinger, Ondřej Slanař, Vladimír Tesař

Jako biologickou léčbu definuje Světová zdravotnická organizace (WHO) léky, které jsou produkovány ve velkém množství buněčnými kulturami bakteriálních, kvasinkových, rostlinných nebo živočišných buněk a následně přečištěny. Zahrnuje vakcíny, růstové faktory, imunomodulační léky, monoklonální protilátky a produkty z lidské krve a plazmy. Doslova je na stránkách WHO uvedeno, že to, co odlišuje biologika od ostatních léků, je skutečnost, že se jedná o proteiny, nikoliv „malé molekuly“, které jsou buď syntetizovány, nebo purifikovány z rostlinných zdrojů. V běžné praxi však pojem biologická léčba je a byl nepřesně používán a vymezován poměrně volně, většinou jako monoklonální protilátky a jim podobná léčiva (fúzní proteiny), ale v některých případech rovněž jako např. „léky ovlivňující imunitní systém“ atd. Někdy byl tento pojem přímo zaměňován za pojem cílená léčba, který však může označovat i malé molekuly, a je tak pojmem nadřazeným.

Joo et al. uvádějí definici cílené léčby v onkologii jako léčbu, která blokuje růst nádorových buněk interferencí se specifickými molekulami potřebnými pro kancerogenezi. Tím se liší od látek tradiční chemoterapie, které jednoduše interferují se všemi dělicími se buňkami. Dnes nicméně cílenou léčbu používáme i mimo onkologii, a vymezení termínu se tak stává více problematickým. Pokud definujeme cílenou léčbu jako léčbu, kde je dobře definovaný jeden molekulární cíl léčiva, musíme sem zahrnout i celou řadu „tradičních léků“, jako je např. alopurinol. Naopak některé tyrosinkinázové inhibitory jsou zaměřeny na více molekulárních cílů (jejich specifita je nižší, multikinázové inhibitory) a terapie těmito léky může být zatížena i určitým „off-target“ efektem, tedy nechtěným účinkem vyplývajícím z ovlivnění jiné než zamýšlené molekuly.

Z uvedeného vyplývá, že oba výše uvedené pojmy jsou používány dosti volně a někdy se zaměňují. Pro účely této knihy označujeme jako cílenou léčbu relativně nově zavedenou farmakoterapii zaměřenou na konkrétní známé molekulární cíle, které hrají významnou roli při patogenezi dané nemoci. Toto vymezení je relativně subjektivní a ponecháváme na autorech jednotlivých kapitol, co zahrnou do této oblasti, neboť mají nejlepší přehled o specifikách svého oboru. V zásadě se mezi cílená léčiva zařazují tzv. **velké molekuly** extracelulárně působících protilátek, případně jejich fragmenty a jim podobné proteinové molekuly („biologická léčiva v užším slova smyslu“) a **malé molekuly** chemických léčiv, které pronikají do buněk a blokují intracelulární části transdukčních kaskád (především, ale nejenom tyrosinkinázové inhibitory). Tohoto rozdělení se držíme především v úvodních kapitolách, které se věnují obecné farmakologii, neboť takto rozdílné struktury mají samozřejmě zcela jinou farmakokinetiku a farmakodynamiku, a to i v případě, že cílí na stejnou molekulu (např. transmembránový receptor). Specifickou a často nepřesně chápanou problematikou je také biosimilarita biologických léčiv, která do jisté míry nahrazuje v oblasti biologické terapie termín generické bioekvivalence, rozhodně se však s tímto pojmem, který je používán pouze pro malá, chemicky dobře definovaná léčiva, nekryje. Proto je konceptu biosimilarity věnována v této knize samostatná kapitola. V poslední době se začala objevovat také nová skupina léčiv na bázi **RNA**, která rovněž můžeme řadit do skupiny cílené léčby a věnujeme jim samostatnou kapitolu.

Přestože všechny tyto skupiny léčiv mají zcela odlišné farmakologické vlastnosti, v některých bodech se mohou podobat: např. specifické nežádoucí účinky protilátky blokující extracelulární doménu transmembránového receptoru s tyrosinkinázovou aktivitou budou podobné jako nežádoucí účinky malé molekuly inhibitoru intracelulární části tohoto receptoru. Léčebný potenciál inhibice určité transdukční kaskády je někdy tak významný, že jsou záměrně vyvíjeny velké i malé molekuly zaměřené na stejný receptor, nebo různé molekuly v jedné transdukční kaskádě (obr. 1.1), případně biologické velké molekuly a RNA terapie zaměřená na stejný cíl. Jako příklady lze uvést např. trastuzumab, který blokuje extracelulární doménu receptoru HER2-neu, a lapatinib, který blokuje jeho tyrosinkinázovou intracelulární doménu, nebo evolokumab – protilátku proti proprotein konvertáze subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) a inkilisiran – siRNA blokující proteosyntézu PCSK9.



Obr. 1.1 Účinek monoklonálních protilátek a malých molekul TKI na stejnou signální dráhu (nakreslil J. M. Hartinger).

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, TK – tyrosinkináza, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

1.1 Stručná historie vývoje biologické a cílené léčby

Novodobá historie biologických léčiv a terapie monoklonálními protilátkami se začala psát roku 1975, kdy byla vyvinuta technika tzv. hybridomů, tedy spojení dvou buněk za vzniku jedné, která má vlastnosti obou. Jednoduše – pokud spojíme B lymfocyt a myelomovou buňku, dostaneme nekonečně se dělicí buňky, které všechny produkují stejnou protilátku. Tímto způsobem je možno vyrábět velké množství monoklonálních protilátek v průmyslovém měřítku za účelem terapeutického, případně jiného využití (např. jako reagentia v imunochemických diagnostických metodách).

První terapeuticky využívaná monoklonální protilátka byl zcela myší muromomab-CD3 registrovaný americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 1986 pro léčbu akutní rejekce transplantátu. Teprve v roce 1994 byla registrována první chimérická protilátka, resp. samotný Fab fragment, který měl za účelem snížení imunogenicity myší konstantní doménu nahrazenou lidskou konstantní doménou. Jednalo se o abciximab, antiagregační lék namířený proti glykoproteinovému receptoru IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) trombocytů. V roce 1997 potom přišla velice úspěšná IgG, chimérická protilátka proti CD20 antigenu B lymfocytů, rituximab, který se dodnes hojně využívá v terapii B buněčných malignit, ale i jako imunosupresivum v terapii autoimunitních chorob. Následně přišly ještě více „polidštěné“ humanizované protilátky (1997 daklizumab – anti-IL-2 v prevenci rejekce transplatátu) a v roce 2002 první zcela lidské protilátky (adalimumab – anti-TNF v terapii revmatoidní artritidy a dalších autoimunit). Nyní se nacházíme v době, kdy jsou již plně lidské protilátky dále upravovány pomocí cílených genových manipulací metodami proteinového inženýrství za účelem zlepšení farmakologických vlastností, případně konjugovány s dalšími léčivy, která dopravují na místo žádoucího účinku. V zásadě je tento proces vývoje pro biologika v širším slova smyslu vlastně typický, stačí si vzpomenout na vývoj inzulínu – počínaje zvířecími produkty přes plně lidský inzulín až po cíleně upravovaná analoga s výhodnějšími farmakologickými vlastnostmi, nebo např. erythropoetin a jeho novější analoga.

První z malých molekul cílené léčby byl imatinib, tyrosinkinázový inhibitor (TKI), který byl FDA registrován pro léčbu chronické myeloidní leukemie v roce 2001. Následně bylo syntetizováno několik desítek TKI, které jsou v rámci skupin cílených na jednotlivé tyrosinkinázy často děleny do několika generací, které se liší farmakokinetikou (např. průnikem hematoencefalickou bariérou) nebo farmakodynamikou (např. selektivitou k různým podtypům určité tyrosinkinázy). Podobně se někdy do generací rozdělují i monoklonální protilátky (např. anti-CD20, které se liší epitopem a/nebo aktivací různých mechanismů účinku). Monoklonální protilátky, jak je vidět z výše uvedeného, začínaly mimo onkologii a teprve následně došlo k jejich významnému uplatnění v této oblasti, takže v určitém období byla „biologická terapie“ vnímána (nepřesně) jako doména léčby nádorových onemocnění. TKI byly naproti tomu od počátku vyvíjeny jako protinádorová léčiva, nicméně následně se (především tzv. inhibitory Janusových kináz) rozšířily jako imunosupresiva i mimo onkologickou terapii.

K červnu roku 2022 bylo (mimo biosimilární registrace) registrováno v USA 122 a v EU 114 monoklonálních protilátek. FDA registroval k roku 2023 celkem 80 tyrosinkinázových inhibitorů, především pro terapii nádorových onemocnění, ale rovněž pro terapii autoimunit. Mnoho z těchto léků je indikováno k terapii několika často nádorových i nenádorových onemocnění a používají se v několika medicínských odvětvích. Rovněž pacienti často trpí několika onemocněními, která vyžadují podávání více různých biologik a léků z oblasti cílené terapie najednou nebo podávání jednoho léku z více indikací. Jednotlivé kapitoly v této knize se snaží předložit čtenáři obecnou farmakologickou charakteristiku cílených léčiv a možnosti nejnovější cílené terapie v daných oblastech, tedy napomoci v rychlé orientaci, co může pacient s daným onemocněním očekávat v rámci moderní léčby na specializovaných pracovištích v době, kdy cílené léky často výrazně proměňují průběh a prognózu dříve obtížně léčitelných chorob.

Literatura

- Eisenberg S. Biologic therapy. *J Infus Nurs.* 2012;35:301–313.
- Hartinger JM, Kratky V, Hruskova Z, et al. Implications of rituximab pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in various immune-mediated glomerulopathies and potential anti-CD20 therapy alternatives. *Front Immunol.* 2022;13:1024068.
- Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). *J Hematol Oncol.* 2020;13:143.
- Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered? *Maturitas.* 2013;76:308–314.
- Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci.* 2020;27:1.
- Lyu X, Zhao Q, Hui J, et al. The global landscape of approved antibody therapies. *Antib Ther.* 2022;5:233–257.
- Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2024 update. *Pharmacol Res.* 2024;200:107059. Erratum in: *Pharmacol Res.* 2025;217:107804.
- Wlassits R, Müller M, Fenzl KH, et al. JAK-Inhibitors – A Story of Success and Adverse Events. *Open Access Rheumatol.* 2024;16:43–53.
- WHO. Biologicals – overview. Online. Dostupné na: https://www.who.int/health-topics/biologicals#tab=tab_1. [citováno 2025-07-24].