

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569**Název projektu pokusů****Stanovení maximálně tolerované dávky (MTD) a rozpětí dávek při opakovaném subkutánním podání (DRF) u psů**

Doba trvání projektu pokusů - v měsících

2

Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾

pes, subkutánní aplikace, MTD, erektilní dysfunkce

Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností☐ základní výzkum☒ translační a aplikovaný výzkum☐ kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)☐ legislativní účely jiné zkoušení účinnosti a tolerance☒ a běžná výroba zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie☐ běžná výroba☐ ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat☐ zachování druhů☐ vyšší vzdělávání☐ odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí☐ trestní řízení a jiné soudní řízení☐ udržování populací ustálených geneticky upravených zvířat, která nebyla použita v jiných pokusech**Cíle projektu pokusů - např. řešení některých vědeckých neznámých nebo vědeckých či klinických potřeb**

Cílem studie je stanovení maximální tolerované dávky (MTD) po jednorázovém subkutánním podání a stanovení základního toxikokinetického profilu a rozpětí dávek po opakovaném subkutánním podání (DRF) u psů, které jsou důležité pro design následných studií vyžadovaných předpisy EMA.

Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů - jak by mohlo být dosaženo vědeckého pokroku nebo jaký přínos by z něj člověk, zvířata či životní prostředí mohli mít; v příslušných případech rozlišujte mezi krátkodobými (v době trvání projektu) a dlouhodobými přínosy (mohou se projevit až po skončení projektu)Testovaná látka je původně odvozena z odvaru kořenů stromu *Neobeguea Mahafalensis*. Odvar se používá k léčbě erektilní dysfunkce a ke zvýšení sexuální schopnosti mužů. Odvar obsahuje molekuly phragmalinu, které samotné nemají požadovaný farmakologický účinek, ale jsou dále syntetizovány v mnoha krocích na farmaceutickou látku používanou v léčivu. Přesný mechanismus účinku je stále předmětem výzkumu. Testovaná látka má účinek na erektilní dysfunkci. Získané výsledky budou použity pro navazující SLP studie toxicity.**Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání**

MTD - Jednorázová subkutánní aplikace testované látky v eskalovaných dávkách (max. 5) v průběhu 20 dní, odběry krve pro hematologické, biochemické vyšetření.

DRF - Opakovaná subkutánní aplikace testované látky v průběhu 14 dnů, odběry krve pro hematologické, biochemické a toxikokinetické vyšetření.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků

Vzhledem k typu testované látky nejsou očekávány závažné toxické účinky. Závažnost pokusu je na stupni „závažný“, protože u MTD části nelze vyloučit zhoršení životních podmínek zvířat ve vyšších dávkách. Vzhledem k designu studie se v DRF části nepředpokládá výrazné zhoršení životní pohody zvířat ani u vyšších dávek testované látky. Zvířata budou na konci pokusu usmrcena osobou odborně způsobilou i.v. aplikací přípravku Exagon dle SPC a předána na pitvu a patologicky vyšetřena.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

Druh zvířat ²⁾ - vyberte ze seznamu	Odhadovaný počet	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
		Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
Pes domácí (<i>Canis familiaris</i>)	10			8	2
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					

Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena

Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití

Odhadovaný počet zvířat, která budou navracena do přírodního stanoviště či systému chovu	
Odhadovaný počet zvířat k umístění do zájmového chovu	
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty – <i>uvedte</i>	
Zvířata budou na konci pokusu usmrcena, usmrcena osobou odborně způsobilou i.v. aplikací přípravku Exagon a předána na pitvu k patologickému vyšetření.	
Uplatňování 3R	
Nahrazení používání zvířat - <i>uvedte, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>	
Pro stanovení maximální tolerované dávky po jednorázovém subkutánním podání, rozpětí dávek po opakovaném subkutánním podání a stanovení základního toxikokinetického profilu testované látky neexistuje alternativní metoda (viz použité zdroje). Pokus bude probíhat v souladu se směrnicemi ICH (International Conference on Harmonisation) M3(R2) a S3A pro preklinické hodnocení farmaceutik	
Použité zdroje: http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&mid=WC0b01ac0580027548 ČSN EN ISO 10993-10:2010 (85 5220)	
Omezení používání zvířat - vysvětlete, jaký počet zvířat byl pro tento projekt stanoven. Popište kroky, které byly podniknuty ke snížení počtu používaných zvířat, a zásady použité k vytvoření studie; případně popište postupy, které budou používány po celou dobu trvání projektu za účelem minimalizace počtu používaných zvířat a které odpovídají vědeckým cílům (mezi tyto postupy mohou patřit např. pilotní studie, počítačové modelování, sdílení tkání a opakované použití).	
Studie je prováděna na minimálním možném počtu zvířat tak, aby získané výsledky poskytly požadované informace o, maximální tolerované dávce po jednorázovém podání, o základním toxikokinetickém profilu testované látky a rozpětí dávek po opakovaném podání testované látky pro potřeby následných studií.	
Šetrné zacházení se zvířaty - uveďte příklady konkrétních opatření (např. zvýšené pozorování, pooperační péče, tlumení bolesti, výcvik zvířat) přijatých v souvislosti s postupy k minimalizaci dopadů na dobré životní podmínky zvířat; popište mechanismy k přijímání vznikajících zmírňujících postupů v době trvání projektu	
Se zvířaty bude zacházeno v rámci standardních a schválených postupů práce se zvířaty, které vylučují nehumánní zacházení a minimalizují možný stres a utrpení zvířat na nejnížší možnou úroveň. Veškeré úkony (odběry krve, aplikace apod.) jsou prováděny obdobně, jak je tomu běžné v humánní a veterinární praxi. Množství odběrů (max. 9 odběrů během 24 hodin) ani objem jednotlivých vzorků odebrané krve (max. 4 mL) nepředstavuje pro zvířata nepřiměřenou zátěž či ohrožení zdravotního stavu.	
Použité druhy zvířat - vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií	
Pes, jako zástupce nehlodavců, je vhodným modelovým organismem pro tento typ studie.	

- ¹⁾ Včetně vědeckých pojmů, které se mohou skládat z více než pěti jednotlivých slov, a s výjimkou druhů zvířat a účelů uvedených jinde v dokumentu
- ²⁾ Druhy zvířat v souladu s kategoriemi statistického vykazování v příloze III prováděcího rozhodnutí Komise 2020/569 s doplňkovou možností „**nespecifikovaného savce**“ pro zachování anonymity ve výjimečných případech