

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

4týdenní toxikologická studie s toxikokinetikou po opakovaném intravenózním podání a 8týdenním přežití u králíků

Doba trvání projektu pokusů v měsících	2	
Klíčová slova	králík	
intravenózní podání	arteriální trombóza	
0	0	

Účely projektu pokusů

Translační a aplikovaný výzkum: Kardiovaskulární poruchy u lidí [PT23]

Použití pro legislativní účely a běžnou výrobu: Zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie [PRTS]

0

0

Cíle projektu pokusů

Cílem studie je zhodnocení bezpečnosti a toxikokinetického profilu testované látky po opakovaném intravenózním podání u králíka.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Testovaná látka je dimerní, rozpustný fúzní protein složený z extracelulární domény receptoru glykoproteinu VI (GPVI) a lidského Fc-fragmentu. Společně s endogenními GPVI krevními destičkami se váže na exponovaná kolagenová vlákna a selektivně inhibuje adhezi a agregaci krevních destiček zprostředkovanou kolagenem v místě prasknutí plaku. Testovaná látka je terapeutický prostředek k prevenci a léčbě akutní arteriální trombózy, která může vést k infarktu myokardu a mozkové mrtvici.

Předchozí studie (viz. použité zdroje) se zaměřily na jednorázové podání testované látky. Cílem projektu je proto získat data pro opakované podávání a podpora registrace testované látky pro klinické zkoušky.

Použité zdroje:

1. Mayer et al.: Efficacy and Safety of Revacept, a Novel Lesion-Directed Competitive Antagonist to Platelet Glycoprotein VI, in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease The Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled ISAR-PLASTER Phase 2 Trial (JAMA Cardiology; 31 March 2021)

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

Opakovaná intravenózní aplikace testované látky v průběhu 28 dní (celkem 8 aplikací na zvíře). Odběry krve pro hematologické a biochemické vyšetření (celkem 3) v objemu max. 2,0 ml/odběr, odběry krve pro toxikokinetické vyšetření (max. 7 odběrů v průběhu 24 hodin a 3 odběry v průběhu tří dnů) v objemu max. 0,5 ml/odběr, odběry pro imunogentické vyšetření (celkem 2) v objemu max. 1 ml/odběr.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

Vzhledem k opakovanému intravenóznímu podání a opakovaným odběrům krve je předpokládáno maximálně středně závažné zhoršení životní pohody zvířat.

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

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
králík domácí (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) [A8]	0	4	32	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0

Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi			
Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat		
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0

Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty

Vzhledem k zhodnocení toxikologického profilu testované látky a odběru orgánů na histopatologické vyšetření, budou všechna zvířata po ukončení pokusu usmrcena osobou odborně způsobilou i.v. aplikací přípravku Exagon dle SPC.

Uplatňování 3R

Nahrazení používání zvířat

K zhodnocení bezpečnosti a toxikokinetického profilu testované látky po opakovaném intravenózním podání je nezbytné použití laboratorních zvířat. Alternativní metoda, neexistuje, 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

Omezení používání zvířat

Studie je prováděna na dostatečném počtu zvířat (32) + 4 náhradní, tak aby získané výsledky poskytly validní informace.

Šetrné zacházení se zvířaty

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 nejnižší možnou úroveň. Veškeré úkony (aplikace, odběry krve apod.) budou prováděny obdobně, jak je tomu běžné v humánní a veterinární praxi. Množství odběrů (max. 7 odběrů v průběhu 24 hodin a následně 3 odběry v průběhu 3 dní) ani objem jednotlivých vzorků odebrané krve (max. 0,5 ml/odběr) nepředstavuje pro zvířata nepřiměřenou zátěž či neúměrné utrpení.

Použité druhy zvířat - vysvětlení

Králík jako zástupce nehlodavců je vhodný model pro daný typ studie. Alternativní metoda, která by nahradila použití pokusných zvířat, neexistuje.