



dynamiku (PD), bezpečnost a snášenlivost vzestupných vícenásobných perorálních dávek darexabanu u zdravých bělošských a japonských žen i mužů ve věku 20 až 55 let, s BMI mezi 18 a 27. Studie byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná a testovala jednorázové a vícenásobné dávkování. Testované dávky byly 20, 60, 120 a 240 mg darexabanu. Studie dospěla k závěru, že jednorázové a opakované dávky darexabanu jsou bezpečné a dobře tolerované až do 240 mg s předvídatelnými profily P a PD u bělochů i Japonců, a že etnicita neovlivňuje PK, PD ani snášenlivost. V další studii fáze I se zkoumala vliv přímého inhibitoru faktoru Xa darexabanu podávaného ve formulaci s modifikovaným uvolňováním (darexaban-MR) na farmakokinetický (PK) profil digoxinu, používaný k léčbě srdečního selhání s fibrilací síní. Současné podávání digoxinu s darexabanem-MR bylo dobře snášeno, bez neočekávaných nežádoucích účinků nebo bezpečnostních rizik. Současné podávání darexabanu-MR neovlivnilo rovnovážný PK profil digoxinu. Také byly provedeny dvě studie k vyhodnocení účinků potravy na farmakokinetiku glukuronidu darexabanu po podání darexabanu 15 mg tablety nebo 30 mg. V této studii nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl v podávání léku s jídlem nebo nalačno. Darexaban tedy může být podáván bez ohledu na příjem potravy. V klinických studiích u pacientů po totální náhradě kyčle byla prokázána dobrá snášenlivost a snížení incidence žilní tromboembolie bez ohrožení výskytem závažného krvácení.

Klinická studie fáze II OPAL-2 měla za cíl definovat optimální dávkování a režim dávkování dlouhodobě podávaného darexabanu pro profylaxi cévní mozkové příhody u subjektů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF). V této dvojitě zaslepené, randomizované, studii s paralelní skupinou se zkoumala bezpečnost a snášenlivost darexabanu ve srovnání s warfarinem u pacientů s NVAF.

Tato studie ukázala, že všechny testované dávky darexabanu jsou bezpečné a obecně dobře snášené a naznačuje, že darexaban 120 mg denně poskytuje podobné potlačení trombogeneze s potenciálně nižším rizikem krvácení ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem.

Cílem studie II fáze ONYX-2 bylo analyzovat účinnost a bezpečnost darexabanu pro prevenci VTE po plánované totální arthroplastice kyčle. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl u dávek, pokud jde o výskyt jakékoliv krvácivé události. Darexaban má potenciál pro použití v profylaxi VTE po elektivní totální arthroplastice kyčle, zejména v dávkách 30 – 120 mg.

Studie fáze II RUBY-1 se zaměřila na stanovení bezpečnosti, snášenlivosti a nejslibnějšího režimu darexabanu pro prevenci ischemických příhod u akutního koronárního syndromu (ACS). Míra krvácení byla číselně vyšší ve všech režimech darexabanu ve srovnání s placebem. Darexaban vykazoval dobrou snášenlivost bez známek jaterní toxicity. Darexaban, pokud je přidán k duální antiagregační léčbě po ACS, vede k očekávanému dvou až čtyřnásobnému zvýšení krvácení v závislosti na dávce. Studie však nebyla dostatečně průkazná, stanovení potenciálu nízkých dávek darexabanu při prevenci závažných kardiálních příhod po ACS by vyžadovalo rozsáhlou studii fáze III.

Zatím jediná publikovaná studie III fáze proběhla u japonských pacientů podstupujících velkou chirurgickou abdominální operaci. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, otevřenou studii s mechanickou profylaxi, jejíž cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost darexabanu 15 mg dvakrát denně v prevenci VTE. Z původního počtu 210 splnilo kritéria pro účast ve studii 156 pacientů ve věku 40 let a starší bylo randomizováno na darexaban 15 mg 2x denně nebo mechanickou profylaxi po dobu 28 dnů. Primárním ukazatelem účinnosti byl výskyt celkového VTE dvanáctý den.