



V preklinických studiích na zvířatech bylo cílem zhodnotit schopnost andexanetu zvrátit antikoagulační aktivitu rivaroxabanu a edoxabanu a zhodnotit jeho farmakokinetiku (PK) a toxicitu na zvířecích modelech. Tyto výzkumy naznačily, že andexanet je slibnou léčbou reverze antikoagulace vyvolané inhibitory FXa a umožnili uskutečnění klinických studií u lidí (4, 5).

Ve studii fáze I zaměřené na dávkování bylo randomizováno 32 zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednu intravenózní bolusovou dávku placeba nebo andexanetu alfa v dávkách 30, 90, 300 nebo 600 mg. V těchto studiích byl andexanet alfa dobře snášen. Žádné trombotické nebo závažné nežádoucí účinky se nevyskytly. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a obvykle nevyžadovala zásah nebo úpravu dávky.

Byly provedeny dvě studie III fáze ANNEXA-A a ANNEXA-R zkoumající účinnost a bezpečnost andexanetu alfa při zvrácení antikoagulačních účinků apixabanu a rivaroxabanu u zdravých starších dobrovolníků. Studie byly rozděleny na 2 skupiny ANNEXA-A pro apixaban a ANNEXA-R pro rivaroxaban. Obě byly randomizované, dvojitě zaslepené a kontrolované placebem. Obě studie ukázaly, že andexanet rychle obnovuje aktivitu FXa a tvorbu trombinu u účastníků léčených apixabanem a rivaroxabanem, bez závažných vedlejších účinků nebo klinické trombózy. V proběhlé, mnohonárodnostní, otevřené studii fáze IIIb/IV ANNEXA-4 tři průběžné analýzy (zahrnující 67, 185 a 227 pacientů) ukázali, že andexanet alfa snížil aktivitu anti-faktoru Xa u pacientů, kteří vykazovali akutní závažné krvácení po užití inhibitorů faktoru Xa. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi byly mírné nebo středně těžké reakce související s infuzí zahrnující příznaky, jako je nával horka, pocit horka, kašel, dysgeuzie a dyspnoe vyskytující se během několika minut až několika hodin po infuzi. Mezi hodnocenými zdravými subjekty ženy udávaly více nežádou-

cích účinků (hlavně reakce související s infuzí) než muži. Na základě údajů od 352 pacientů ze studie ANNEXA-4, fáze IIIb/IV léčených inhibitory FXa a udávajících akutní epizodu velkého krvácení, jeden pacient trpěl závažným nebo silným účinkem souvisejícím s infuzí. Třicet šest z 352 pacientů s úplným 30denním sledováním bezpečnosti (10,3 %) mělo trombotické příhody včetně žilního tromboembolismu (VTE), infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (4, 5).

Datum první registrace v ČR: 26. dubna 2019.

Ciraparantag

Ciraparantag (Aripazine, PER977) je malá syntetická, ve vodě rozpustná molekula navržená jako intravenózně podávané specifické reverzní antidotum zaměřené na DOAC a hepariny. Bylo prokázáno, že tvoří komplex s velkými molekulami, jako je nefrakcionovaný heparin a LMWH, stejně jako s menšími molekulami, jako je fondaparinux, apixaban, edoxaban, rivaroxaban a dabigatran. Ciraparantag nemá prokoagulační účinek. Ciraparantag tedy slouží jako potenciální univerzální antidotum pro několik různých tříd antikoagulačních léčiv.

Ciraparantag byl zkoumán ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii I fáze s eskalací dávek zahrnující 80 zdravých dobrovolníků. V této studii prokázáno, že ciraparantag je bezpečný a dobře snášen v dávkách třikrát vyšších, než jsou potřebné pro dosažení zamýšlených PD účinků. Nežádoucí účinky spojené s užíváním ciraparantagu byly mírné a omezené na přechodné zrudnutí obličeje, zkreslení chuti a bolest hlavy.

Ciraparantag byl zkoumán na zdravých dobrovolnících v kohortové studii fáze I/II. V této studii bylo 40 zdravých dobrovolníků léčeno enoxapa-