

Annex 29
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration
(Re-Registration) and for Expert
Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to Registration
Materials during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Preclinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if any):	Truqap (International non-propriety name Capivasertib)
1) type of medicinal product according to which registration has been conducted or is planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance. (Medicinal product is centrally authorized by the EMA (item 9 of section V of the Procedure MoH Ukraine Order № 460 of 23.07.2015 (as amended)) with available the EMA public assessment report for medicinal product).
2) studies conducted	■ yes no if no, please justify
2. Pharmacology:	
1) Primary pharmacodynamics	Capivasertib is an oral, potent, selective inhibitor of AKT. AKT is a pivotal enzyme regulating cell proliferation, survival, metabolism, protein synthesis and gene Expression. In epithelial cells the pathway is activated by many cell surface growth factor receptor tyrosine kinases, as well as GCPRs, and by small GTPases. AKT is activated by a complex cascade of intracellular signalling events downstream of PI3K, with dual activation by PDK1 and mTORC2 required for full activation. AKT directly and indirectly regulates the activity of several proteins and cell functions. Monotherapy capivasertib treatment shows dose-dependent inhibition of tumour growth in human cancer xenograft models as y. In tumour models representative of ER+ breast cancer capivasertib combines with fulvestrant, aromatase inhibitors to enhance anti-tumour effects in vivo. Efficacy is observed in both PIK3CA, PTEN and AKT1 altered and unaltered models. The combination treatment shows activity in models that are CDK4/6 inhibitor naïve as well as post CDK4/6 treatment.
2) Secondary pharmacodynamics	Study 0895SY: Capivasertib was tested in a panel of 333 in vitro radioligand binding and enzyme assays, covering a diverse range of receptors, ion channels, transporters and enzymes, at a single concentration of 10 µM in duplicate. Significant activity (defined as

	<p>> 30% inhibition) was detected at 8 of the 333 targets. For these 8 targets, concentration-response curves were constructed and IC₅₀ and Ki values determined. Capivasertib was also tested in a panel of 7 cardiac ion channels using in vitro electrophysiological assays over a range of concentrations up to 100 µM. Capivasertib did not inhibit any ion channel by more than 50% at the highest test concentration.</p>
<p>3) Safety pharmacology</p>	<p>Dimensions of pivotal safety pharmacology studies are in line with industry standard:</p> <p><u>Cardiovascular System</u></p> <p><u>Study 0354SZ:</u> Capivasertib was tested for its effect on the hERG-encoded potassium channel over a nominal concentration range of 10 to 100 µM. Capivasertib inhibited hERG with an IC₅₀ of 73 µM.</p> <p><u>Study 219SV:</u> The effects of capivasertib on action potential parameters in canine ventricular myocytes were investigated. Cumulative concentration-effect curves were constructed using nominal capivasertib concentrations of 0.3, 3, 30 and 100 µM. Capivasertib evoked a “bell-shaped” concentration-effect curve on action potential duration (APD), with 3 and 30 µM capivasertib evoking increases in APD₉₀. Similar “bell-shaped” responses were seen with APD₇₀ and APD₅₀. None of these changes were statistically significant. The NOEL was 0.3 µM.</p> <p><u>Study PH/E/12009:</u> The effects of capivasertib on contractile function of isolated rat thoracic aortae were investigated. Cumulative concentration-effect curves were constructed using a nominal capivasertib concentration range of 0.01 to 100 µM. Capivasertib induced direct relaxation of pre-constricted aorta, with a minimally active concentration between 1 and 3 µM and significant relaxation at 30 µM and above. Tissues exposed to capivasertib demonstrated almost full recovery of contractile response following wash-out.</p> <p><u>Study 0255SB:</u> The effects of capivasertib on APD, conduction velocity and coronary flow were investigated in the isolated rabbit heart model. In addition, three parameters thought to be indicators of proarrhythmic risk were derived: triangulation; reverse-use dependence and instability. Any overt signs of cardiac arrhythmia were also noted (e.g., early after-depolarisations (EADs)). Cumulative concentration-effect curves were constructed using nominal capivasertib concentrations of 0.3, 1, 3, 10 and 30 µM. Capivasertib caused a decrease in APD₆₀ with a “bell-shaped” concentration-effect curve. There was a low-frequency incidence of triangulation, reverse-use dependence or instability but no EADs. At all concentrations, the torsade de pointes (TdP) proarrhythmic score was less than 25. There was a concentration-related increase in coronary blood flow. At some concentrations of capivasertib greater than 1 µM, ventricular tachycardia (VT) was reported in 3 out of 6 hearts. There were no effects on conduction.</p> <p><u>Study CO100101:</u> The effects of capivasertib on coronary flow, heart rate and cardiac contractility were investigated in isolated</p>

Langendorff perfused rat hearts. Cumulative concentration-effect curves were constructed using nominal capivasertib concentrations of 0.3, 3, 10 and 30 μM . At 30 μM , capivasertib caused an increase in cardiac contractility defined as dP/dt max (~ 13% over baseline). At 3 μM and above, capivasertib caused an increase in coronary flow (up to 100% increase over baseline). Capivasertib had no effect on heart rate at any of the concentrations tested. The NOEL was 0.3 μM .

Studies 0159SG & 0209SG: Effects of capivasertib on cardiac electrophysiology were investigated in open-chest anaesthetized guinea pigs following IV infusion at 0 (vehicle), 3.5, 17.5 or 35 mg/kg (Study 0159SG). Monophasic action potential (MAP) duration at 90% repolarisation (MAPD90), ventricular conduction velocity (QRS interval), and atrioventricular (AV) conduction time were recorded during cardiac pacing. Arterial blood pressure and heart rate were recorded during sinus rhythm. Maximum total (and unbound) group mean capivasertib plasma concentrations were 7.36 (1.5), 42.9 (8.8) and 90.01 (18) μM following administration of 3.5, 17.5, and 35 mg/kg capivasertib, respectively. At 35 mg/kg capivasertib caused a large reduction in blood pressure and heart rate and significant ST segment elevation of the ECG which is considered to have resulted in death in two animals. An increase in AV conduction time was also observed. Capivasertib had no effect on MAPD90. The NOEL for effects on cardiac repolarisation and conduction was 3.5 mg/kg. To assess effects on contractility (defined as dP/dt max) capivasertib was also tested in a separate closed-chest anaesthetized guinea pig model (Study 0209SG) following IV infusion at 3.33 (n = 1) and 10 mg/kg (n = 1). Arterial blood pressure, heart rate, left ventricular pressure and the electrocardiogram were recorded. Capivasertib caused a dose-dependent reduction in heart rate, blood pressure, contractility and left ventricular systolic pressure. This was an investigative study conducted as a follow-up to the findings of increased cardiac contractility in the dog telemetry study (1101ZD). As no increase in contractility was observed in the anaesthetized guinea pig, this model was not evaluated further.

Studies PH/E/13611 & 3316SR: Effects of capivasertib were investigated in rats surgically prepared to enable blood pressure, heart rate and animal activity measurement by telemetry. A single oral dose of 150 mg/kg capivasertib (Study PH/E/13611) produced no noteworthy change to any parameter although a mild trend to increased systolic and diastolic blood pressure was noted beginning approximately 2 to 3 hours after dosing. This minor increase was within the range of normal variability and occurred during a period of elevated rat activity, so was considered not to be of biological significance. In a separate study (Study 3316SR), the effects of capivasertib were investigated in rats surgically prepared to enable blood pressure, heart rate and QA interval (an indirect measure of cardiac contractility) measurement by telemetry. Capivasertib was

administered at 0 (vehicle), 25, 75, and 150 mg/kg by oral gavage. A 20% reduction (compared to vehicle) was noted in mean arterial pressure at 75 and 150 mg/kg without any significant changes in heart rate. Capivasertib produced non-significant decreases in QA interval, indicative of increased cardiac contractility in this study.

Studies 1101ZD & 1167ZD:

The effects of oral administration of capivasertib (5, 30 and 40 mg/kg) on arterial blood pressure (systolic, diastolic and mean), left ventricular (LV) systolic and end diastolic pressure, LVdP/dt+ (an index of myocardial contractility), LVdP/dt- (an index of myocardial relaxation), heart rate and ECG parameters (PR, QRS and QT) were assessed in 4 male conscious telemetered beagle dogs for 1 hour pre-dose and 20 hours post-dose. QT values were corrected for changes in heart rate using individual regression analysis (QTcR).

Body temperature and clinical signs were also monitored. In the telemetry phase, total (and unbound) group mean capivasertib plasma concentrations measured at 1-hour post dose were 1.45 (0.28), 9.92 (1.9) and 12.0 (2.3) μ M at 5, 30, and 40 mg/kg capivasertib, respectively. Heart rate decreased at all doses for up to 8 hours (peak decrease of 22% at 8 hours post-dose Capivasertib 40 mg/kg). At 30 and 40 mg/kg there were peak decreases in systolic (20 to 25%) and diastolic blood pressure (28 to 30%), recovering within 4 hours. At 30 and 40 mg/kg sustained prolongation of QTcR (9 and 12%, 19 and 27 ms) and increase in LVdP/dt+ (45 and 56%), along with elevation of both glucose (25 and 43%) and insulin (31- and 32-fold increases) levels were noted. The NOAEL was considered to be 5 mg/kg capivasertib.

Investigative telemetry dog study to determine whether the effects on myocardial contractility (LVdP/dt+), caused by administration of capivasertib, could be reduced by the intravenous infusion of either atenolol (0.5 mg/kg IV) or verapamil (0.3 mg/kg IV). An oral dose of 30 mg/kg was selected, and 4 hours post capivasertib administration, either, a single bolus IV dose of vehicle (0.9% w/v sodium chloride in water for injection), or an IV infusion of atenolol or verapamil was given. Arterial blood pressure, heart rate, left ventricular parameters, lead II electrocardiogram (ECG) and body temperature were recorded. The increase in LV dP/dt+ caused by capivasertib was reduced after atenolol and recovery in contractility was evident by 4 hours after the start of the infusion, compared to 8 hours after the vehicle. The verapamil infusion also reduced the effects on LV dP/dt+ caused by capivasertib (30 mg/kg) but to a lesser degree than atenolol. Glucose and insulin were reduced after administration of both atenolol.

Respiratory System

Study 2692SR: The effects of capivasertib on respiratory rate, tidal volume, minute volume, inspiration and expiration times and peak

	<p>inspiratory and expiratory flows were assessed in male rats for up to 4 hours after a single oral dose of 0 (vehicle), 30, 100 or 150 mg/kg, using whole body plethysmography. During the in-life phase, total (and unbound) group mean capivasertib plasma concentrations measured at 4.33 hours post-dose were 0.946 (0.22), 3.32 (0.78) and 7.08 (1.7) μM at 30, 100, and 150 mg/kg, respectively.</p> <p>Pharmacokinetic assessment in groups of satellite rats resulted in total (and unbound) group mean capivasertib plasma C_{max} values of 2.75 (0.65), 11.0 (2.6) and 16.1 (3.8) μM at 30, 100, and 150 mg/kg dose levels, respectively. Capivasertib had no effects on respiratory parameters at any dose. The NOEL was 150 mg/kg.</p> <p><u>Gastrointestinal Function</u></p> <p><u>Study 2692SR:</u> Effects on gastric emptying and intestinal transit time were assessed in male rats following single oral administration of capivasertib at 0 (vehicle) 30, 100 or 150 mg/kg, using the charcoal meal method. During the in-life phase, total (and unbound) group mean capivasertib plasma concentrations measured at termination 1.25 hours post-dose were 2.33 (0.55), 6.09 (1.4) and 6.06 (1.4) μM following administration of 30, 100, and 150 mg/kg capivasertib, respectively. Pharmacokinetic assessment in groups of satellite rats resulted in total (and unbound) group mean capivasertib plasma C_{max} values of 2.75 (0.65), 11.0 (2.6) and 16.1 (3.8) μM at 30, 100, and 150 mg/kg, respectively. Capivasertib caused a dose-dependent inhibition of gastric emptying at 100 and 150 mg/kg. In addition, there was a decrease in intestinal transit at 150 mg/kg only. The NOEL was 30 mg/kg.</p> <p><u>Renal Function</u></p> <p><u>Study 09-6713:</u> Effects on renal function were assessed in male rats for 24 hours after single oral administration of 0 (vehicle), 30, 100 or 150 mg/kg. The following parameters were measured/calculated: urine volume, water intake, fluid balance, urinary pH, urinary and plasma osmolality, free water clearance, urinary and plasma concentrations; and renal excretion and clearance of sodium, potassium, chloride, calcium, phosphorus, creatinine, protein, albumin and glucose. A marked glucosuria was seen at 100 and 150 mg/kg, with concurrent diuresis. There was an increase in the fractional excretion of sodium and chloride at all doses, and of potassium and phosphorous at 100 and 150 mg/kg. The plasma concentration of phosphorous was slightly increased after 150 mg/kg, while the potassium concentration was slightly decreased after 100 and 150 mg/kg. A NOEL could not be determined.</p>
4) Pharmacodynamic interactions	N/A
3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical Methods and validation reports	<p><u>Validation Report numbers: 313981, KPV007, 320483, 319064</u></p> <p>Methods for the determination of capivasertib and AZ14102143 (mouse only) were developed in plasma from mouse, rat and dog.</p>

	<p>Samples were prepared by protein precipitation with quantitative analysis by high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectroscopy (HPLC-MS/MS)</p>
<p>2) Absorption</p>	<p>BE000747-32: Studies have been conducted in vitro using an Ussing chamber and excised human intestinal tissue to assess the permeability of capivasertib. In addition, the toxicokinetic exposure of capivasertib following single and repeat oral doses in mouse, rat and dog is described.</p> <p>(Mouse Single and Multiple Dose Toxicokinetics):</p> <p>The kinetic parameters for Capivasertib and AZ14102143 derived from toxicokinetic data after single and multiple oral Capivasertib dose administration in the transgenic mouse 1-month pivotal toxicology study. Capivasertib was administered in suspension in reference item/vehicle; 0.55 (w/v) Methocel E4M in Ultra-Pure Water by once daily oral gavage to Wild type rasH2 (CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic) mice (10 animals/sex/group) at 25, 150 or 300 mg/kg/day in males and 25, 75 and 150 mg/kg/day in females for 28 days. Plasma samples taken from TK satellite animals after Day 1 and day 28 of dosing were analysed by protein precipitation and quantified by LC-MS/MS for the presence of capivasertib and AZ14102143. All animals dosed with capivasertib were exposed to capivasertib and AZ14102143. In males, following once daily oral administration of capivasertib across the 25 to 300 mg/kg/day dose range, mean C_{max} generally increased in proportion to the dose while AUC_{0-t} increased in a greater than dose proportional manner following single and repeat dosing. In females, following single and repeat once daily oral administration of capivasertib across the 25 to 150 mg/kg/day dose range, mean C_{max} and AUC_{0-t} increased in a greater than dose proportional manner. Data was limited in males for metabolite AZ14102143 at 25 mg/kg/day on Days 1 and 28, therefore this dose level was not used in the TK assessment. In males, following once daily oral administration of capivasertib across the 150 to 300 mg/kg/day dose range, systemic exposure to AZ14102143 increased with dose on both sampling occasions. In females, following single oral administration of capivasertib across the 25 to 150 mg/kg/day dose range, mean AZ14102143 C_{max} and AUC_{0-t} increased in a greater than dose proportional manner, while following repeat dosing, C_{max} and AUC_{0-t} increased in a less than dose proportional manner. No obvious sex-related differences were noted in the TK values for capivasertib and AZ14102143 across doses and sampling occasions. Overall, following 28 repeat daily doses of capivasertib, systemic exposure to capivasertib and AZ14102143 was similar to that after a single dose with the exception of females at 25 mg/kg/day where metabolite exposure was higher on Day 28. After single and repeat dosing of capivasertib, mean AZ14102143 metabolite C_{max} and AUC_{0-t} values were substantially lower (C_{max}</p>

	<p>8.5- to 202-fold; AUC_{0-t} 40- to 275-fold) than for capivasertib following repeat dosing across the 25 to 300 mg/kg/day dose range. (Rat Single and Multiple Dose Toxicokinetics):</p> <p>Following dosing to rats, absorption of capivasertib was rapid with t_{max} typically observed at 0.3 hours post-dose at all dose levels; the first time point measured. The exposure to capivasertib following a single dose and at steady state, in terms of mean C_{max} and AUC_{0-last}, generally increased more than in proportion to the dose of capivasertib in male and female rats. The trend for greater than dose proportional increases in exposure was again observed in male rats, however, exposure increases were broadly dose proportional across the dose range in female rats. Although there were some increases in the mean 1-month study C_{max} and AUC_{0-last} exposures after repeated dosing compared to single dosing at each dose level in both male and female rats, these increases were consistently less than 2-fold and therefore are likely to be within the variability of the data. The C_{max} and AUC_{0-last} exposures from the 6-month study were broadly consistent with those from the 1-month study in both male and female rats at all dose levels, with the exception that the female 30 mg/kg AUC_{0-last} exposure data from the 6-month study exhibited high variability. In the 1-month study, the data suggested a possible gender difference in the exposure of capivasertib in rats with males generally showing higher exposures in terms of mean AUC_{0-last} than females. However, there were no conclusive gender-related differences in capivasertib exposure from the 6-month rat study. Overall, a gender difference in rat TK is considered unlikely given the lack of consistent and compelling evidence across the two studies. (Dog single and Multiple Dose Toxicokinetics):</p> <p>In dogs, initial absorption appeared to be rapid, with t_{max} generally occurring at 0.3-4 hours. The exposure to capivasertib following a single dose and at steady state, in terms of mean C_{max} and AUC_{0-last}, increased approximately proportional to dose. Although there were some increases in the mean C_{max} and AUC_{0-last} after repeated dosing compared to single dosing at each dose level, these increases were consistently less than 2-fold and therefore are likely to be within the variability of the data. The C_{max} and AUC_{0-last} exposures from the 9-month study were broadly consistent with those from the 1-month study in both male and female dogs at all dose levels. There was no apparent gender difference in the exposure of capivasertib in dogs.</p>
3) Distribution	<p>KPJ011 - The extent of binding of [14C]-capivasertib to human serum albumin (HSA), human alpha 1-acid glycoprotein (α1-AGP) and to proteins in freshly prepared whole human (male and female) plasma, frozen male human plasma and in frozen plasma of mouse (male), rat (male) and dog (male) was determined in vitro by equilibrium dialysis. The percentage unbound of [14C]-capivasertib was determined in plasma from mouse, rat, dog over the</p>

concentration range 0.5 to 20 µg/mL and over the concentration range 0.05 to 5 µg/mL in human plasma. Additionally, the in vitro partitioning of [14C]-capiwasertib between human blood cells and plasma was determined at a single concentration of 0.5 µg/ml. There was slight concentration dependent change in plasma protein binding over the range investigated in mouse, rat and dog, with the extent of the percentage unbound increasing with increasing concentration of [14C]-capiwasertib. However, plasma protein binding appeared to be independent of concentration in human plasma and serum albumin over the concentration range investigated. A concentration dependent effect was observed in binding to human alpha 1-acid glycoprotein (AGP). The mean plasma to blood ratio was 0.714 and the mean proportion of [14C]-capiwasertib associated with blood cells was 61%.

BS003919-61 - The human plasma protein binding of AZ14102143 was determined by equilibrium dialysis at a single clinically relevant concentration of 5 µM, for the purpose of supporting interpretation of in vitro DDI data. Percentage unbound in human plasma for AZ14102143 was determined to be 36.8 ± 2.92 % (n=3 determinations).

KMR012 - The tissue distribution and the time-course of tissue radioactivity concentrations of radioactivity following a single oral administration of 10 mg/kg [14C]-capiwasertib to male and female rats, including pigmented animals, was studied by quantitative whole-body autoradiography (QWBA).

Capiwasertib related material was rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and widely distributed throughout the animal body with the majority of tissues sectioned containing measurable concentrations of radioactivity at 1 hour after dosing. The radioactivity distribution pattern in male and female albino rats was broadly similar to that observed in male partially pigmented rats except in melanin-containing tissues, particularly the pigmented skin and the uveal tract of the eye, which had measurable levels of radioactivity throughout the study

The majority of tissues contained concentrations greater than those in whole-blood and when tissue radioactivity concentrations were greatest, the highest concentrations were generally associated with the bile, liver, kidney, caecum wall, small intestine wall, urinary bladder and uveal tract and lowest concentrations were associated with bone surface, brain and spinal cord (concentrations below limit of quantification at all investigated time-points), the lens of the eye, seminal vesicles and testis. Where they could be accurately estimated, half-lives for the declines in tissue radioactivity concentrations were between 2 and 10 hours in the majority of tissues analysed, although those for the pancreas and non-pigmented skin were slightly longer. By 24 hours post-dose, radioactivity concentrations were below the limit of quantification in approximately half of all tissues and by 168

	<p>hours, measurable radioactivity was confined to pigmented skin and the uveal tract of the eye. in which it was still present at 168 and 504 hours, respectively. Apart from association with melanin, there was no notable persistence of radioactivity in tissues.</p> <p>BS002913-71 - Capivasertib (1 μM) was incubated for 4 h at 37 °C with HLM (1 mg/mL in buffer) under equilibrium dialysis conditions in a 96-well equilibrium dialysis plate. The overall mean \pm SD unbound fraction of capivasertib in HLM under the experimental conditions employed was 0.622 ± 0.0310.</p> <p>BS003400-59 - Capivasertib (1 μM) was incubated for 4 h at 37 °C with HH (1 million cells/mL in buffer) under equilibrium dialysis conditions in a 96-well equilibrium dialysis plate. The overall mean \pm SD unbound fraction of capivasertib in HH under the experimental conditions employed was 0.647 ± 0.0196.</p>
4) Metabolism	<p>KMN010, KMX013, BS000901-99, BS002337-75, BS002337-76 –</p> <p>The metabolism of capivasertib has been investigated in vitro using RH, DH and two HH donor preparations, and in HLM and expressed CYP and UGT enzymes. The contribution of UGT enzymes was further investigated using expressed enzymes and the contribution of CYP enzymes was further investigated using Silensomes™ (HLM where individual CYP isoforms have been chemically and irreversibly inactivated using CYP specific mechanism-based inhibitors). The CYP, UGT and SULT contribution to the in vitro metabolism of capivasertib in HH.</p> <p>There was moderate metabolism of capivasertib by RH and DH with approximately 59% and 62% parent compound remaining after 180 mins incubation, respectively. HH metabolised capivasertib more slowly than RH or DH with ~78% remaining as parent compound after 180 mins incubation. In addition, the metabolite profiles from the two HH preparations appeared to be qualitatively and quantitatively similar. Across the species, at least 14 different metabolites were identified by liquid chromatography with radiometric detection (LC-RAD) and LC-MS/MS. All the metabolites generated by HH were also formed by RH or DH indicating that the species used in the toxicology studies have been exposed to the major metabolites produced in HH in vitro incubations. The major metabolite formed by DH and HH was a direct glucuronide whereas the major metabolite in RH was a sulphate conjugate of capivasertib. The position of the glucuronide and sulphate could not be localised, but it is likely that the glucuronide was AZ14102143. Indeed, formation of AZ14102143 by HH as the major direct glucuronide was subsequently confirmed. Six mono-oxygenated metabolites were also identified and, in the presence of aminobenzotriazole (ABT), the major human peak was still the glucuronide of [14C]-capivasertib whereas the levels of mono-oxygenated metabolites were all reduced in the presence of ABT. This strongly supports the formation of mono-oxygenated metabolites being mediated by CYP enzymes.</p>

Capivasertib was a substrate of the UGT isoforms UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9 and UGT2B7, where UGT2B7 was the major enzyme involved in the formation of AZ14102143 contributing 84% of the total glucuronidation amongst the seven tested isoforms. Capivasertib was not a substrate of UGT1A6 and UGT2B15. Capivasertib was metabolised following incubation with heterologously expressed CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP1A1, CYP2C19 and CYP2B6 but not by CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8 or CYP2E1. Based on the relative expression levels of these CYP isozymes, and the fact that inhibitory antibodies against CYP3A4 reduce the levels of the mono-oxygenated metabolites, it is likely that CYP3A4 will play the largest role in vivo, with contributions from CYP2C9 and CYP3A5. Further experiments using Silensomes™ to identify the CYP isoforms responsible for metabolism of capivasertib showed that CYP3A4 was primarily responsible for the CYP-mediated metabolism. In HH, capivasertib metabolic clearance was mediated approximately 44% by CYP (predominantly oxidation), and 53% predominantly by UGT with a minor contribution by SULT.

DMPKTrax 079 - Human plasma metabolites of capivasertib were detected and quantified by NMR using steady state AUC pooled samples from the first-time-in-human multiple-ascending-dose (MAD) study D3610C00001 Cohort 4, Day 8 (400 mg, BD). In addition, UHPLC-UV-MS was used to semi-quantify and characterise metabolites in plasma and urine.

This study enabled the definitive quantification of parent-related material for capivasertib in the MAD AUC-pooled plasma sample using NMR techniques, bolstered by structural characterisation data from UHPLC-UV-MS/MS analyses. Although semi-quantitative in nature, complementary UHPLC-UV data were in good agreement with definitive quantification by NMR in steady-state plasma, showing the two metabolites M2, M1 and capivasertib present at 78.0, 1.2 and 17.0% total parent-related material, respectively, along with a number of minor trace-level metabolites of capivasertib, due to an inherently lower limit of detection by UHPLC-UV-MS

BE002560-11 - Semi-quantification of AZ14102143 (M2) in human urine was performed.

Semi-quantitative UHPLC-UV-MS data were also presented for metabolites of capivasertib in urine (0-24hr), where the major response was characterised as AZ14102143 (M2). The UV response of AZ14102143 was determined to be approximately 5-fold higher than unchanged capivasertib in urine. The mean fraction of the capivasertib dose excreted unchanged in the urine ranged from 3.8% to 7.4% (Study D3610C00001), therefore it can be estimated that AZ14102143 (M2) represented 19% to 37% of the dose in urine in study D3610C00001.

4894KV - In vivo metabolism of capivasertib in rats has been investigated using plasma, urine, faeces and bile samples collected following oral (10 mg/kg) and intravenous (1 mg/kg) administration of [¹⁴C]-capivasertib to intact and bile duct cannulated (BDC) male and female rats.

Unchanged capivasertib was identified as the major circulating drug-related component following oral administration to intact rats and accounted for a mean of 63% of the plasma radioactivity AUC. In male rats the most abundant metabolites resulted from mono-oxidation on the piperidine ring (M17) and mono-oxidation on the pyrrolo-pyrimidine region of the molecule (M9). In female rats the most abundant metabolite resulted from sulphate conjugation (M12). Following oral administration of capivasertib to intact rats, the largest proportion of the radioactive dose was excreted unchanged in the excreta (33 and 49% of the dose in male and female animals respectively), with the largest proportion of this being recovered in the faeces (28 and 46%) suggesting oral absorption may not be complete. In the male animals the most abundant metabolites resulted from mono-oxidation on the piperidine ring (M17) and mono-oxidation on the pyrrolo-pyrimidine moiety (M9); both metabolites were also detected in the female excreta. A sulphate conjugate M12 was the most abundant metabolite detected in the female excreta; metabolite M12 accounted for 20% of the dose in the female animals and 1% in the male animals.

Following oral administration of capivasertib to bile duct cannulated rats, a large proportion of the radioactive dose was excreted unchanged in the excreta (42 and 39% of the dose in male and female animals respectively), with the largest proportion of this being recovered in the faeces (36 and 28%). Only a small proportion of unchanged capivasertib was recovered in the bile. In the male animals, abundant metabolites resulted from oxidation of the piperidine to form a carboxylic acid and oxidation on the pyrrolo-pyrimidine (M1, M4 and M7), mono-oxidation on the pyrrolo-pyrimidine region (M8) and M17, representing between 5 and 9% of the dose. The sulphate conjugate (M12) represented 6% of the dose. In the female animals, the sulphate conjugate (M12) represented 39% of the dose, with the largest proportion being recovered in the bile (38%). The tri-oxidised M1 metabolite represented 6% of the dose. AZ14102143 was detected mainly in the bile representing $\leq 2\%$ of the dose in males and females.

Following intravenous administration to bile duct cannulated animals, a large proportion of the radioactive dose was excreted unchanged in the excreta (27 and 32% of the dose in male and female animals respectively), with the largest proportion of this being recovered in the urine (18 and 19%). In the male animals, the most abundant metabolites were the oxidation products M1, M4, M7 and M8 that represented between 6 and 14% of the dose, and the sulphate

	<p>conjugate (M12) that represented 5% of the dose. In the female animals the sulphate conjugate (M12) was the most abundant excreted drug related component that represented 41% of the dose, with the larger proportion of this recovered in the bile (39%). The tri-oxidised M1 metabolite represented 7% of the dose. AZ14102143 was detected mainly in the bile and represented <2% of the dose in males.</p>
5) Excretion	<p>KMR016 - Following the single oral (10 mg/kg) or intravenous (1 mg/kg) administration of [¹⁴C]-capivasertib to intact male and female rats, the excretion of radioactivity and the distribution between plasma and blood was assessed. Complete recoveries of administered radioactivity in the excreta of the animals were attained by 168 hours after oral and intravenous dose administration. The majority of radioactivity was eliminated within 48 hours, irrespective of the dose route. One week after dosing, elimination of radioactivity was complete with <0.5% of the administered dose remaining in the carcasses. Routes and rates of excretion were similar in male and female animals. Following oral dosing, the recovery of radioactivity in the faeces of male animals (92%) was identical to female animals (92%). Faecal recovery of radioactivity from intravenously dosed rats was also similar between genders, 76% for males and 82% for females, but lower than after oral administration. The mean recovery of administered radioactivity in urine following oral administration (2-4%) was lower than after intravenous administration (15-17%). Radioactivity was not detected in expired air at significant levels, suggesting that the position of the radiolabel within the molecule was stable and suitable for use in this type of study. Following an oral dose, the maximum mean concentration of radioactivity in blood (0.40 and 0.20 nmol/g for males and females, respectively) and plasma (0.45 and 0.25 nmol/g for males and females, respectively) was observed at 2 hours post-dose. Concentrations declined between 2 and 6 hours (the final sampling time), but concentrations in each matrix were still detectable.</p> <p>Following oral administration, the ratio of blood: plasma radioactivity concentrations were approximately unity (range 0.81 to 0.90) at 20 minutes and 2 hours in male and female animals. This suggested there was 35 to 45% blood cell binding.</p> <p>4330KR - Study was performed to determine the rates and routes of excretion kinetics of [¹⁴C]-capivasertib following oral (10 mg/kg) and intravenous (1 mg/kg) administration to male and female BDC rats. The study also generated samples of plasma and excreta for metabolite profiling and identification from intact and BDC rats. Following oral administration, biliary elimination was the predominant route of elimination, accounting for 45% in the male rat and a mean of 53% in the females. Urinary elimination accounted for 7.6% in the male rat and a mean of 13% in females, whilst faecal excretion accounted for 43% and 33% of the administered dose in</p>

	<p>males and females, respectively. Considering levels of radioactivity in urine and bile following oral administration, it would suggest that at least 53% and 64% of the administered dose was absorbed. Following intravenous administration, biliary elimination was the predominant route of elimination, accounting for a mean of 65% and 64% in males and females, respectively. Urinary elimination accounted for 26% (males) and 24% (females) of the administered dose, whilst faecal excretion accounted for 11% and 13% of the administered dose in males and females, respectively. Levels of radioactivity in faeces following intravenous administration would suggest that 20-30% of the administered oral dose was unabsorbed.</p>
<p>6) Pharmacokinetic Interactions (preclinical)</p>	<p>KMX009 - The ability of capivasertib to competitively inhibit CYP was investigated in HLM over a concentration range of 0.023 to 50 μM. Reversible inhibition was demonstrated for CYP2D6 with an IC₅₀ value of 5.3 μM, however, for the other CYPs tested IC₅₀ values were >16.7 μM or >50 μM.</p> <p>The potential of capivasertib to cause time-dependent inhibition (TDI) of human hepatic CYP isoform-mediated enzyme activity was investigated in HLM following a 30 min pre-incubation with microsomal protein in the absence or presence NADPH. There was no evidence to suggest that capivasertib caused TDI of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP2E1 enzyme activities. Capivasertib caused TDI of CYP3A4/5 as an increased inhibitory effect on CYP3A4/5 mediated enzyme activity was observed when capivasertib was pre-incubated in the presence of NADPH when compared with pre-incubation in the absence of NADPH. Capivasertib (16.7 μM) decreased CYP3A4/5 enzyme activity by 61.1% and 73.9% for midazolam 1'-hydroxylase and testosterone 6β-hydroxylase, respectively.</p> <p>BS001265-84, BS001265-85- The ability of capivasertib to reversibly inhibit CYP was investigated in HLM over a higher concentration range of 0.5 to 150 μM. No inhibition of CYP1A2 or CYP2A6 by capivasertib was observed at the concentrations tested. A low level of inhibition of CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5 (nifedipine substrate) was observed at the highest capivasertib concentrations (maximum inhibition of 30%, 14% and 38% respectively at 150 μM). Capivasertib inhibited CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 (midazolam substrate) with measurable IC₅₀ values of 134, 75.7, 122, 15.2 and 54.7 μM, respectively.</p> <p>KMX004- The TDI parameters KI (inactivator concentration that results in half the maximal rate of inactivation) and kinact (first-order rate constant that relates the maximal rate of formation of inactive enzyme to the active enzyme concentration) for capivasertib against CYP3A4/5 mediated midazolam 1'-hydroxylation were determined. In this study, capivasertib (1.23 to 100 μM) was pre-incubated with HLM for up to 30 min, in the presence or absence of NADPH. Capivasertib was shown to inhibit CYP3A4/5 in a time- and</p>

concentration-dependent manner. The kinetic parameters of inactivation, k_{inact} and K_I were determined by non-linear regression of the inactivation rate data. The k_{inact} and K_I were calculated to be 0.040 min^{-1} and $10.5 \text{ } \mu\text{M}$, respectively.

AZM100108-02 - The pregnane X receptor (PXR) activation potential of capivasertib was assessed using a human hepatoma cell line, HepG2, transiently transfected with PXR expression vector and luciferase CYP3A4 reporter plasmid. No induction was observed at concentrations up to $50 \text{ } \mu\text{M}$ ($26 \text{ } \mu\text{g/ml}$).

KMX014 - The potential of capivasertib to cause TDI of CYP3A4/5 in pooled cryopreserved HH was studied. The kinetic parameters associated with the TDI of CYP3A4/5 were determined by pre-incubating capivasertib over a concentration range of 1.2, 3.7, 11, 33, and $100 \text{ } \mu\text{M}$ for 0, 5, 10, 20, 30, and 60 min. At the end of this pre-incubation period, an aliquot of the initial incubation was diluted 5-fold into a secondary incubation mixture and the model substrate (midazolam) was added at five times the K_m concentration. Capivasertib was shown to inhibit CYP3A4/5 (midazolam 1'-hydroxylation) in a time and concentration-dependent manner. The rate of CYP3A4/5 inactivation was calculated for each capivasertib concentration. The kinetic parameters of inactivation, k_{inact} and K_I were determined by non-linear regression of the inactivation rate data. The k_{inact} and K_I values were calculated to be $0.027 \pm 0.006 \text{ min}^{-1}$ and $24 \pm 16 \text{ } \mu\text{M}$, respectively.

KMX018 -The potential for capivasertib to induce liver CYP enzymes 1A1/2, 2B6 and 3A4/5 in primary cultures of HH ($n=3$ donors) was investigated. Induction was measured by enzyme activity assays selective for CYP1A1/2 (phenacetin O-deethylation), CYP2B6 (S-mephenytoin N-demethylation) and CYP3A4/5 (testosterone 6β -hydroxylation). Changes in CYP mRNA expression were also assessed by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). Incubation of capivasertib with three different HH donors, at concentrations up to $50 \text{ } \mu\text{M}$, resulted in concentration dependent increases in CYP3A4 mRNA expression with maximum fold induction of 11, 10 and 14-fold which was 8%, 21% and 3% respectively of the positive control inducer response. No changes in enzyme activity were observed which is consistent with the knowledge that capivasertib is an in vitro TDI of CYP3A4/5. In addition, incubation with capivasertib resulted in concentration dependent increases in CYP1A2 mRNA (5.4, 9.5 and 5.9-fold which was 6%, 4% and 3% respectively of the positive control inducer response in these donors) and enzyme activity (3.9, 2.1 and 2.3-fold which was 6%, 3% and 3% respectively of the positive control inducer response in these donors) in all three donors at concentrations up to $50 \text{ } \mu\text{M}$. There was no evidence of induction of CYP2B6 activity or mRNA expression at concentrations up to $50 \text{ } \mu\text{M}$ in any of the evaluated donors.

ONC5363-0001 PK-CYP - In vitro CYP3A4 induction DDI by capivasertib was further assessed and quantitatively evaluated in a single human hepatocyte donor (HH1103) characterised using the relative induction score (RIS) approach. Capivasertib (0.15-50 µM) was incubated with HH (HH1103) for 48 hr to determine the fold change in CYP3A4 mRNA relative to vehicle control. Induction parameters Emax and EC50 were determined to be 12-fold and 24.9 µM, respectively. Using an I_{max, u} value of 0.7175 µM, and the proposed equation, $RIS = E_{max, u} * I_{max, u} / EC_{50} + I_{max, u}$, the RIS for capivasertib was calculated to be 0.33. Applying the RIS value of 0.33 to the calibration curve generated for human hepatocyte donor HH1103, with 18 compounds showing a range of clinical CYP3A induction, projected a decrease in the AUC of oral midazolam (sensitive CYP3A4/5 substrate) of 69% indicating capivasertib as a moderate CYP3A4 inducer. It should be noted that the RIS method considers induction only and does not project the net outcome of induction and TDI. In addition, concentration dependent increases in CYP1A2 and CYP2B6 mRNA were observed and corresponding EC50 and Emax values of 15.6 µM and 4.55-fold, and 20.1 µM and 6.10-fold for CYP1A2 and CYP2B6, respectively were determined. The potential for clinically relevant induction of CYP1A2, by capivasertib, could be excluded using the Fold-change method while the potential for clinically relevant induction of CYP2B6 could not be excluded. Formation of AZ14102143 was confirmed (19%) during the hepatocyte incubation and therefore its potential contribution to induction DDI was incorporated in the assessment.

KMN025- The potential for capivasertib to act as an in vitro inhibitor of the human kidney uptake transporter OCT2 expressed in HEK293 cells (HEK-OCT2) was investigated. The inhibitory potential of capivasertib was assessed by measuring the uptake of the probe substrate [14C]-metformin (5 µM) into HEK-OCT2 or empty vector (HEK-vector control) cells after a 2 min incubation period, in the absence and presence of a range of concentrations of capivasertib (0.01 to 100 µM). Capivasertib inhibited the OCT2-mediated uptake of [14C]-metformin over the concentration range tested, with an IC50 value of 1.34 µM.

The ability of capivasertib to act as a substrate for OCT2 was investigated in non-transfected and OCT2-transfected HEK293 cells over a concentration range of 0.07 - 7.0 µM. In these transfected cells, uptake of capivasertib was mainly mediated by passive diffusion, however, there was some evidence of a low level of uptake mediated by OCT2.

Pgp inhib 28Jun12 AZ12952302- The potential for capivasertib to act as an in vitro inhibitor of the human efflux transporter P-gp (MDR1, ATP-binding cassette B1) when expressed in MDCKII-MDR1 cells was investigated. The inhibitory potential of capivasertib was assessed by measuring the basolateral-to-apical (B-A) transport

of the probe substrate [3H]-digoxin (5 μM) over a 90 min incubation period at 37°C in the absence and presence of a range of concentrations of capivasertib (1 to 300 μM). Capivasertib did not inhibit the P-gp-mediated transport of [3H]-digoxin over the concentration range tested.

05102012 OATP1B1 inhib AZ12952302 The potential for capivasertib to act as an in vitro inhibitor of human hepatic uptake transporter OATP1B1 expressed in HEK293 cells (HEK-OATP1B1) was investigated. The inhibitory potential of capivasertib was assessed by measuring the uptake of the probe substrate [3H]-estradiol 17 β glucuronide ([3H]-EG); 0.02 μM) into HEK-OATP1B1 or empty vector (HEK-vector control) cells after a 2 min incubation period, in the absence and presence of a range of concentrations of capivasertib (0.3 to 100 μM). Capivasertib inhibited the OATP1B1-mediated uptake of [3H]-estradiol 17 β glucuronide over the concentration range tested, with an IC₅₀ value of 15 μM .

BE000458-19 AZ12952302- The potential for capivasertib to act as an in vitro inhibitor of the human efflux transporter BCRP (breast cancer resistance protein; ABCG2) expressed in Caco-2 cells was investigated. The inhibitory potential of capivasertib was assessed by measuring the basolateral-to-apical (B-A) transport of the probe substrate [3H]-rosuvastatin (1 μM) across Caco-2 cell monolayers after a 90 min incubation period at 37°C, in the absence and presence of a range of concentrations of capivasertib (1 to 300 μM). Capivasertib inhibited the BCRP-mediated transport of [3H]-rosuvastatin over the concentration range tested, with an IC₅₀ value of 100.1 μM .

BS001265-62- The potential of capivasertib to inhibit UGT1A1 and UGT2B7 enzymes was determined in HLM over a concentration range of 0.3 to 300 μM . Inhibition was demonstrated for UGT1A1 with an IC₅₀ of 85 μM . Inhibition of UGT2B7 activity by capivasertib was observed only at 300 μM , with 87% of the vehicle control activity remaining but the inhibition was not sufficient to determine an IC₅₀.

16AZTrP3- The potential for capivasertib to act as an in vitro inhibitor of the human hepatic uptake transporter OATP1B3 expressed in HEK293 cells (HEK-OATP1B3) was investigated. The inhibitory potential of capivasertib was assessed by measuring the uptake of the probe substrate atorvastatin (0.15 μM) into HEK-OATP1B3 or empty vector (HEK-vector control) cells after a 5 min incubation period, in the absence and presence of a range of concentrations of capivasertib (0.3 to 100 μM). Capivasertib inhibited the OATP1B3-mediated uptake of atorvastatin over the concentration range tested, with an IC₅₀ value of 25.2 μM .

The potential for capivasertib to act as an in vitro inhibitor of the human kidney uptake transporters OAT1 expressed in HEK293 cells (HEK-OAT1) was investigated. The inhibitory potential of

capivasertib was assessed by measuring the uptake of the probe substrate para-aminohippurate (PAH; 10 μM) into HEK-OAT1 or empty vector (HEK-vector control) cells after a 5 min incubation period, in the absence and presence of a range of concentrations of capivasertib (0.3 to 100 μM). Inhibition of OAT1 activity by capivasertib was not sufficient to determine an IC₅₀ as only 13.9% inhibition of OAT1-mediated para-aminohippurate (PAH, 10 μM) uptake was observed at the top capivasertib concentration tested (100 μM).

The potential for capivasertib to act as an in vitro inhibitor of the human kidney uptake transporters OAT3 expressed in HEK293 cells (HEK-OAT3) was investigated (Study 16AZTrP3). The inhibitory potential of capivasertib was assessed by measuring the uptake of the probe substrate furosemide (5 μM) into HEK-OAT3 or empty vector (HEK-vector control) cells after a 5 min incubation period, in the absence and presence of a range of concentrations of capivasertib (0.3 to 100 μM). Capivasertib was found to be an apparent activator of OAT3 mediated furosemide (5 μM) uptake at lower concentrations (0.3 to 3 μM) with inhibition of furosemide (5 μM) uptake being observed at higher concentrations (30 to 100 μM). An IC₅₀ was not determined although it was observed that 50% inhibition of control activity could be achieved at a capivasertib concentration of 28 μM . The potential for capivasertib to act as an in vitro inhibitor of the human kidney efflux transporters MATE1 and MATE2-K in HEK293 cells was investigated

The inhibitory potential of capivasertib was assessed by measuring the uptake of the probe substrate metformin (50 μM) into HEK-MATE1, HEK-MATE2-K or empty vector (HEK-vector control) cells after a 10 min incubation period, in the absence and presence of a range of concentration of capivasertib (0.3 to 100 μM).

Capivasertib inhibited the MATE1 and MATE2-K-mediated transport of metformin with IC₅₀ values of 1.79 μM and 14.0 μM , respectively.

The potential for capivasertib to act as a substrate for P-gp in MDCK-MDR1 cells was investigated at concentrations of 1, 10, 50 and 100 μM and at 1 μM in the presence and absence of the P-gp inhibitor valspodar. At 1 μM , the measured concentrations of capivasertib in the A to B direction with MDCK cell monolayers were below LLOQ. As such, the Papp (A to B) value in MDCK cells, the efflux ratio in MDCK cells and the relative efflux ratio (MDCK-MDR1 cells vs. MDCK cells) were not determined. At 1 μM , the efflux ratio of capivasertib was 116 in MDCK-MDR1 cells, in the presence of valspodar this efflux ratio collapsed to 0.18, indicating 100% inhibition of capivasertib efflux in MDCK-MDR1 cells. At 10 μM , the relative efflux ratio of capivasertib was 4.4. These results at 1 μM and 10 μM indicate that capivasertib is a substrate of P-gp. At higher capivasertib concentrations, relative efflux ratios of 0.98 and 1.55

were observed at 50 μM and 100 μM respectively indicating saturation of active transport.

The potential for capivasertib to act as a substrate for BCRP in MDCK-BCRP cells was investigated at concentrations of 1, 10, 50 and 100 μM and at 1 μM in the presence and absence of the BCRP inhibitor Ko143. At 1 μM , the measured concentrations of capivasertib in the A to B direction with MDCK cell monolayers were below LLOQ. As such, the Papp (A to B) value in MDCK cells, the efflux ratio in MDCK cells and the relative efflux ratio (MDCK-BCRP cells vs. MDCK cells) were not determined. At 1 μM , the efflux ratio of capivasertib was 25.4 in MDCK-BCRP cells, in the presence of Ko143 the efflux ratio was 41.6, indicating no inhibition of capivasertib efflux in MDCK-BCRP cells. Thus, the efflux observed in MDCK-BCRP cells is potentially due to canine P-gp expressed in the parental MDCK cells. At 10, 50 and 100 μM , the relative efflux ratios of capivasertib were 0.41, 0.12 and 0.24 respectively. These results indicate that capivasertib is not a substrate of BCRP.

BS001705-69- The potential of capivasertib to inhibit UGT1A9 was determined in HLM over a concentration range of 0.1 to 1000 μM . It was concluded that capivasertib does not have a significant inhibitory effect on the activity of UGT1A9 up to 1000 μM in human liver microsome incubations.

BS003400-56- The potential of capivasertib to inhibit UGT1A4 was determined in HLM over a concentration range of 0.3 to 300 μM . It was concluded that capivasertib does have some inhibitory effect on the activity of UGT1A4 as nearly 50% inhibition (45.5%) of UGT1A4 activity was observed at the highest evaluated capivasertib concentration of 300 μM .

BE000901-57- The transport characteristics of capivasertib in HH were assessed. It was shown that active transport contributed to the total uptake of capivasertib in HH in vitro.

BS001884-52, BS001884-58- The ability of AZ14102143 to competitively inhibit CYP was investigated in HLM over a concentration range of 1 μM to 300 μM . AZ14102143 produced minor reversible inhibition of CYP1A2 (22%), CYP2A6 (10.2%), CYP2B6 (18.2%), CYP2C19 (13.1%), CYP2D6 (9.1%) and CYP2E1 (11.4%) at the highest evaluated concentration but not sufficient to determine an IC_{50} (IC_{50} values $>300 \mu\text{M}$). AZ14102143 did not inhibit CYP2C8, CYP2C9 and CYP3A4/5 over the evaluated concentration range.

BS001884-49- The potential for AZ14102143 to act as an inhibitor of the human efflux transporter P-gp when expressed in MDCKII-MDR1 cells was assessed by measuring the basolateral-to-apical transport of the probe substrate digoxin over a 120-min incubation period at 37°C in the absence and presence of a range of concentrations of AZ14102143 (1 μM to 300 μM). It was found that

	<p>AZ14102143 did not cause inhibition of digoxin transport over the concentration range tested.</p> <p>BS001884-50- The potential for AZ14102143 to act as an inhibitor of the human efflux transporter BCRP in Caco-2 cells was assessed by measuring the basolateral-to-apical transport of the probe substrate rosuvastatin (1 µM) across Caco-2 cell monolayers after a 120-min incubation period at 37°C, in the absence and presence of a range of concentrations of AZ14102143 (1 µM to 300 µM). It was found that AZ14102143 caused little inhibition of rosuvastatin transport over the concentration range tested such that the apparent IC50 value was >300 µM.</p> <p>BS001884-51- The potential for AZ14102143 to act as an inhibitor of the human OATP protein expressed in HEK293 cells (HEK-OATP1B1) was assessed by measuring the uptake of the probe substrate estradiol glucuronide, (5 µM) into HEK-OATP1B1 or empty vector (HEK-vector control) after a 2-min incubation period, in the absence and presence of a range of concentrations of AZ14102143 (1 µM to 300 µM). It was found that AZ14102143 is an inhibitor of human OATP1B1, with an IC50 value of 65.8 µM.</p> <p>19AZTrP7- Capivasertib was shown not to be a substrate for the hepatic uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3 when studied in vitro using transporter-expressing HEK293 cells.</p>
7) Other Pharmacokinetic Studies	N/A
4. Toxicology:	
1) Single-Dose Toxicity	N/A
2) Repeat-Dose Toxicity	<p>20279282</p> <p><u>Rising-Dose and Multiple Dose Study by Oral Gavage in Mice</u></p> <p>Capivasertib when given orally once daily at 75, 150 and 300 mg/kg for 14 days to CByB6F1 hybrid (Tg.rasH2 non-transgenic littermate) mice was well tolerated at dose levels up to 300 mg/kg in males and 150 mg/kg in females based on few clinical signs and only transient weight losses at 300 mg/kg in females. However, mortality was observed at 300 mg/kg in females. There were nonadverse capivasertib-related changes in haematology and clinical chemistry at ≥ 75 mg/kg. In addition, there were nonadverse capivasertib-related microscopic changes in the mandibular salivary gland (≥ 150 mg/kg), liver (≥ 75 mg/kg; with increases in liver weight at ≥ 150 mg/kg), pancreas (≥ 150 mg/kg in females and 300 mg/kg in males) and thymus (≥ 75 mg/kg; with decreases in thymic weight). In addition, there were decreased spleen weights at ≥ 75 mg/kg in females or decreased testis and epididymis weights at ≥ 150 mg/kg in males with no microscopic correlate. The MTD was considered to be 300 mg/kg for males and 150 mg/kg for females.</p> <p>8003410</p> <p><u>One Month Oral (Gavage) Toxicity Study in Transgenic Mouse</u></p>

Daily oral administration of capivasertib to transgenic mice for 28 days was generally well tolerated. Administration of the test item was associated with reduced body weight gains in males at 300 mg/kg/day, disturbance in glucose metabolism at all doses, and secondary increase in liver enzymes and bilirubin, as well as higher mean liver/gallbladder weights and increased hepatocellular vacuolation. Microscopic findings were also observed in thymus in males and females at ≥ 150 mg/kg/day, in testis in males at ≥ 150 mg/kg/day, and in the liver of males and females at all doses. Due to the severity of the adverse microscopic findings observed in the testis at 300 mg/kg/day, the no observed adverse-effect level (NOAEL) for males and females was considered to be 150 mg/kg/day. At the NOAEL, the mean C_{max} and AUC(0-t) values were 22.1 $\mu\text{mol/L}$ and 78.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, respectively, after 28 days of dosing.

2239DR

MTD Study in the Rat

Daily oral doses of 500 or 300 mg/kg/day for 1 or 2 days resulted in premature termination of animals due to adverse signs. In decedents and the survivor at 300 mg/kg/day there were transient decreases in body weight, increases in glucose and associated increases in insulin, and gross pathological changes in the gastrointestinal tract.

The MTD for 2 days was 150 mg/kg/day, although there were also transient decreases in body weight and increases in glucose and insulin at this dose level

2374DR

MTD and 7-Day Oral Toxicity Study in the Rat

Daily doses of 50, 100 and 150 mg/kg/day capivasertib were tolerated for seven days with reduced food consumption and associated body weight changes. At all dose levels there was also increased insulin with associated changes in blood glucose and pathology in the liver (glycogen vacuolation) and pancreas (hypertrophy/hyperplasia of the islet cells). Pathological changes in the kidneys and associated changes in urine parameters were also apparent. Testicular changes were present at 100 and 150 mg/kg/day but not at 50 mg/kg/day. Due to the changes in insulin and glucose at the lowest dose, a no observed effect level (NOEL) was not identified in this study.

2638AR

One Month Oral Toxicity Study with Assessment of Recovery in the Rat

Daily doses of 100 mg/kg/day capivasertib were tolerated for 28 days but there was a greater severity and/or higher frequency of findings in males compared to females. There were body weight changes, either losses (males) or reduced gain (females) and an associated reduction in food consumption in males. Increased urine output was seen in both sexes and was associated with increased water consumption in high dose males only. There was altered insulin signalling with associated increases in the blood glucose (both sexes) and increased

insulin levels (only measured in males), and histopathology findings in the liver and pancreas. There were histopathological and/or organ weight changes in the reproductive organs (testes and prostate or uterus and ovaries), and effects on the haemopoietic system (thymus, bone marrow, spleen and white cell changes) and changes in the pituitary (males), thyroid (males) and adrenals (both sexes). Although most of these changes were reversible the changes in the testes and bone marrow did not reverse after 28 days off dose.

At 30 mg/kg/day there were changes in urine output (both sexes). Histopathological and blood glucose changes were similar to those seen at 100 mg/kg/day, but they were generally of lower severity or seen at lower frequency than at 100 mg/kg/day and there were no effects in the male or female reproductive organs or the pituitary. Although there was one incidence of polyuria seen at 10 mg/kg/day, this was not considered to be adverse, therefore 10 mg/kg/day was considered to be the no observed adverse effect level (NOAEL).

527477

Six Month Oral Toxicity Study in the Rat

Oral gavage administration of capivasertib to rats once a day for 6 months at 10, 30, 100 (males) or 150 mg/kg/day (females) was generally well tolerated. Administration of the test item was associated with reduced body weight gain and food consumption at 100/150 mg/kg/day and reduced body weight gain for males at 30 mg/kg/day. Clinical pathology changes were evident at ≥ 30 mg/kg/day, however they were more prevalent and pronounced at 100/150 mg/kg/day and included electrolyte, glucose, insulin and total protein changes. At ≥ 30 mg/kg/day for males, microscopic findings were observed in kidney, liver, pancreas, adrenal gland and thyroid gland. At 100/150 mg/kg/day microscopic findings were also observed in thymus, femur and sternum bone marrow for both sexes, and for males also in the pituitary gland, testis and epididymis. Due to the microscopic findings noted, the NOAEL was considered to be 30 mg/kg/day for females and 10 mg/kg/day for males.

1068DD

MTD and 14-Day Toxicity Study in the Dog

Results from the MTD indicated that three doses at 60 mg/kg/day in the male was tolerated. A single dose at 90 mg/kg in the male was not tolerated with the animal killed for welfare reasons following adverse clinical signs including emesis and inappetence. Three doses at 25 mg/kg/day in the female were tolerated.

For all other parameters, there were no toxicologically significant changes considered to be related to treatment.

Following daily administration at 40 mg/kg/day for five days, both the male and female dogs were killed for welfare reasons following adverse clinical signs and inappetence in the female. The dose levels of 15 and 30 mg/kg/day for 14 days were tolerated. Target organs

	<p>identified following treatment with capivasertib include the GI Tract, bone marrow, thymus, GALT and axillary and/or mesenteric lymph nodes. The NOAEL was considered to be 15 mg/kg/day.</p> <p><u>1112AD</u> <u>One Month Oral Toxicity Study in Dog with Assessment of Recovery</u></p> <p>Oral administration of capivasertib to dogs for one month at dose levels up to 30 mg/kg/day was tolerated but was associated with reductions in body weight and reduced food consumption. An alteration in insulin signalling was noted at all dose levels and an increase in QTcR was noted at 30 mg/kg/day. Histopathological changes were noted in the male reproductive tract (testes, epididymides and prostate), thyroid gland, adrenal gland, pancreas, liver and thymus at a dose level of 30 mg/kg/day. In addition the thyroid, pancreatic and liver changes were noted in animals dosed at 10 mg/kg/day and 3 mg/kg/day (liver changes only). The effects were reversible with the lesions in the prostate gland, thyroid gland, pancreas, liver and thymus not apparent at the end of the 4 week recovery period although findings were still present in the testes and epididymides. The NOAEL for this study was 3 mg/kg/day.</p> <p><u>527482</u> <u>Nine Month Oral Toxicity Study in the Dog</u></p> <p>oral gavage administration of capivasertib to dogs once a day for 9 months at doses of 0, 1.5, 5, or 15 mg/kg/day was associated at ≥ 5 mg/kg/day with microscopic findings in the pancreas (islet of Langerhans vacuolation) which correlated with increased glucose and insulin levels, and at 15 mg/kg/day with high glycosylated haemoglobin levels, microscopic findings in the testis (tubular degeneration) and epididymis (cellular debris), and organ weight changes in the testis (lower), epididymis (lower), liver (higher), and adrenal gland (higher).</p> <p>A dose level of 1.5 mg/kg/day was well tolerated and was considered to be the NOEL established by this study.</p>
<p>3) Genotoxicity: in vitro</p>	<p><u>2332BV</u> <u>Bacterial Reverse Mutation Test</u></p> <p>Capivasertib was not mutagenic in a 5-strain bacterial reverse mutation test in Salmonella typhimurium LT2 strains TA1535, TA1537, TA98 and TA100, and E. coli WP2 strain uvrA/pKM101, when tested in the dose range 4.6 to 4100 μg (0.0107 to 9.56 μmol) per plate in both the presence and absence of Aroclor 1254-induced rat liver metabolic activation system (S9). Concentrations were limited by toxicity as indicated by reductions in the growth of background lawns and decreases the incidence of spontaneous revertant colonies seen at and above 405 μg (0.944 μmol) per plate for the four S. typhimurium strains, and at and above 1232 μg (2.87</p>

	<p>µmol) per plate for the E. coli strain in both the presence and absence of S9</p> <p><u>2333MV</u></p> <p><u>Mouse Lymphoma Cell Thymidine Kinase Locus Assay</u></p> <p>Capivasertib was not mutagenic in the mouse lymphoma L5178Y tk Mouse Lymphoma Cell Thymidine Kinase Locus Assay, when tested up to concentrations limited by toxicity following 3 hours exposure in the presence of Aroclor 1254-induced rat liver metabolic activation system (S9), and 3- and 24-hours exposure to capivasertib in the absence of metabolic activation.</p> <p>In the presence of S9, concentrations of capivasertib evaluated to determine mutant frequency were 0.10 to 0.45 mmol/L following 3 hours exposure. Precipitate was not seen at any analysed concentration. Relative total growth (RTG) was 20% at the highest concentration analysed. No significant increase in mutant frequency was seen.</p> <p>In the absence of S9, concentrations evaluated were 0.10 to 0.45 mmol/L following 3 hours exposure and 0.00031 to 0.005 mmol/L following 24 hours exposure. Precipitate was not seen at any analysed concentration. RTG was decreased to 15% and 6% at the highest concentrations tested following 3 and 24 hours exposure, respectively. No significant increase in mutant frequency was seen.</p>
<p>In vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)</p>	<p><u>2718QR</u></p> <p><u>Rat Micronucleus Test</u></p> <p>Capivasertib was administered to groups of 7 male Wistar Han rats. Groups were given two doses of 0, 15, 75 and 150 mg/kg 24 hours apart and sampled for bone marrow analysis 24 hours after the second dose. Two oral doses of 150 mg/kg is the MTD in rats (study 2239DR). As there were no substantial sex differences in the toxicity of capivasertib male rats only were used.</p> <p>There was a statistically significant increase in the incidence of micronucleated immature erythrocytes (IE) above the vehicle control in the highest dose level 150 mg/kg/day ($P < 0.05$) in the initial count of 2000 immature erythrocytes. The mean count was 3.9 MN IE / 2000 IE which lies just above the upper natural process limit for vehicle control means. To clarify the finding, the analysis was extended to score a total of 6000 IE and following statistical analysis the significance of the increase in MN IE was greater ($P < 0.01$). There were no significant increases in MN IE at 15 or 75 mg/kg/day, therefore the NOEL is 75 mg/kg/day.</p> <p>The IE:E ratio measured in 1000 cells was similar between the treated and vehicle control group indicating there was no evidence of any test article-induced toxicity to the bone marrow.</p> <p>Cyclophosphamide slides from a previous study where cyclophosphamide was dosed at 20 mg/kg were stained and coded into the study as positive control slides. As expected, the incidence of MN IE in the slides from rats previously dosed with</p>

cyclophosphamide was significantly increased compared with the vehicle control values.

It was concluded that two oral administrations of 150 mg/kg/day capivasertib increased the incidence of micronucleated immature erythrocytes in the bone marrow of Wistar Han rats

8331243

Rat Micronucleus

A second micronucleus test was conducted to identify a more precise NOEL for micronucleus induction. Micronuclei were increased at 150 mg/kg/day, but no effect was seen at the lower dose of 75 mg/kg/day. Therefore, the dose range between 75 and 150 mg/kg/day was investigated in this current study. Capivasertib was administered to groups of 7 male Wistar Han rats. Groups were given two doses of 0, 100, 125 and 150 mg/kg 24 hours apart and sampled for bone marrow analysis 24 hours after the second dose.

Groups of male rats treated with capivasertib exhibited %IE values (assessed in at least 500 cells) that were similar to the vehicle controls and which fell within acceptable ranges. There was no evidence of any test article-induced toxicity to the bone marrow.

Group mean frequencies of MN IE were similar to and not significantly ($p \leq 0.05$) higher than those seen in concurrent vehicle controls for all dose groups. Individual frequencies of MN IE for all treated animals at 100 mg/kg/day were consistent with historical vehicle control distribution data and similar to frequencies observed in the concurrent controls. For dose groups of 125 and 150 mg/kg/day several animals did exhibit slightly elevated MN IE values compared to concurrent controls, though none exhibited a MN IE value that exceeded the upper limit of the historical vehicle control range. As such, the slight dose related increase in MN IE was observed (linear trend) was not statistically significant. The remaining animals in each of these dose groups exhibited MN IE values that fell well within historical vehicle control distribution data. Overall, these data did not fulfil the criteria for a positive response.


As expected, the incidence of MN IE in the group dosed with positive control cyclophosphamide was significantly increased compared with the vehicle control values.

It was concluded that, capivasertib did not induce biologically relevant increases in micronucleated immature erythrocytes in the bone marrow of male Han Wistar rats when given two oral administrations (24 hours apart) at doses up to 150 mg/kg/day (under the experimental conditions employed).

Considering the data from the two in vivo rat micronucleus studies it was concluded that as 150 mg/kg/day dose was positive for MN

	<p>formation (study 2718QR), the overall NOEL for MN formation in the rat was 125 mg/kg/day.</p> <p><u>2759KV</u></p> <p><u>Kinetochores Labelling of Slides from the Rat Micronucleus Test</u></p> <p>A study was completed to determine if the increase in MN IE in the bone marrow of rats administered 150 mg/kg/day capivasertib in study 2718QR was a consequence of chromosome breakage or chromosome loss (aneugenicity). Slides prepared in study 2718QR were labelled using antibody-kinetochores probes to determine the proportion of the micronuclei containing kinetochores. The presence of a kinetochores in a micronucleus indicates that it contains a whole chromosome and the micronucleus was formed by an aneugenic process. It was concluded that the majority of the MN (86%) induced in the bone marrow of rats given capivasertib contained a kinetochores signal and therefore capivasertib has an aneugenic mode of action.</p> <p><u>3274BR</u></p> <p><u>Comet Assay</u></p> <p>Capivasertib was administered to groups of 7 male Wistar Han rats, approximately 10 weeks old at dosing. Groups were given 2 oral doses of 0, 75 and 150 mg/kg 21 hours apart and sampled for liver 3 hours after the second dose. The doses selected were those used for the rat micronucleus study in which an increase in the incidence of micronuclei was observed at 150 mg/kg/day (2718QR). The control rats were dosed with vehicle, water containing 0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose. The highest dose selected was the maximum tolerated dose (study 2239DR). Male rats only were used because there were no data to indicate a substantial sex difference in the toxicity of capivasertib and males had been used for the bone marrow micronucleus tests. A group of 3 rats was given a single oral dose of methylnitrosourea (MNU), the comet endpoint positive control, at 17 mg/kg, 3 hours before termination.</p> <p>The small increases in percent tail intensity (%TI) above the vehicle control were not deemed biologically relevant after two oral doses of capivasertib. Small increases in percent tail intensity (%TI) above the vehicle control were seen using the group mean. However, the average summary statistic of the natural log for each group is -2.66, -2.65, and -2.76, equating to average tail intensities of 0.07%, 0.07% and 0.06%, for Groups 1 to 3 respectively. Therefore, changes in %TI are not deemed biologically relevant. The incidence of non-detectable cell nuclei (NDCN) was similar in the vehicle control and treated groups for capivasertib. As expected, the incidence of %TI from rats given MNU was clearly increased compared with the vehicle control. It was concluded that capivasertib did not induce increases in DNA damage in the liver of Wistar Han rats when administered two oral doses up to the MTD, 150 mg/kg.</p>
4) Carcinogenicity:	N/A
Long-term studies	N/A

Short- or medium-term studies	N/A
Additional studies	N/A
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	
Fertility and early embryonic development	N/A
Embryotoxicity	<p><u>496879</u></p> <p><u>Embryofetal Development and Pre- and Post-Natal Study in the Rat</u></p> <p>In Phase 1 of the study, administration from Day 2 to 16 of gestation at 10, 30 and 150 mg/kg/day was associated with reduced body weight gain and food consumption during the dosing and post dosing periods. On Day 16 of gestation an increase in maternal blood glucose was observed at all dose levels. Administration at 150 mg/kg/day was also associated with an increase in minor fetal visceral variations, an increase in post-implantation loss as evident in the increase in early embryonic deaths together with reduced gravid uterine and fetal weights.</p> <p>In Phase 2 of the study, administration from Day 6 of gestation to at least Day 6 of lactation at 150 mg/kg/day was associated with a reduction in body weight gain and food consumption during gestation and early lactation together with an increase in maternal blood glucose on the last day of dosing. Similar effects on body weight gain and food consumption were observed in animals administered 10 mg/kg/day during early lactation only. Also at 150 mg/kg/day, a reduction in litter and pup weight was evident. At all dose levels there were no pup abnormalities that were considered to be associated with capivasertib administration.</p> <p>In conclusion, once daily administration of capivasertib from Day 2 to 16 of gestation or Day 6 of gestation to at least Day 6 of lactation at dose levels up to and including 150 mg/kg/day was associated with reduced maternal body weight gain, food consumption and increased blood glucose levels. In addition, administration at 150 mg/kg/day over Days 2 to 16 of gestation was association with reduced embryofetal survival and reduced uterine and fetal weights.</p> <p>Administration of 150 mg/kg/day over Day 6 of gestation to at least Day 6 of lactation was also associated with a reduction in pup and litter weights.</p> <p>Based on the results of this study when capivasertib was administered from Day 2 to 16 of gestation the maternal NOAEL and the embryofetal NOEL were considered to be 30 mg/kg/day. When capivasertib was administered from Day 6 of gestation to at least Day 6 of lactation the maternal NOAEL and the reproductive NOEL were considered to be 10 mg/kg/day.</p>

Prenatal and postnatal toxicity	N/A
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	N/A
6) Local Tolerance	N/A
7) Additional Toxicity Studies:	
Antigenicity (production of antibodies)	N/A
Immunotoxicity	N/A
Mechanistic studies	N/A
Dependence	N/A
Metabolites toxicity	N/A
Impurities toxicity	N/A
Other	<p><u>20065496</u></p> <p><u>Phototoxicity Potential</u></p> <p>An in vitro study was conducted to assess the phototoxic potential of capivasertib in Balb/c 3T3 mouse fibroblasts using the neutral red uptake assay. Cells were exposed to 5 J/cm² of UVA and 19.4 to 20 mJ/cm² of UVB. When tested up to 100 µg/mL, capivasertib was not cytotoxic in either the absence or presence of UV in two independent tests. All OECD 432-recommended cell survival and OD540 criteria were met in all assays and promethazine (positive control) results were acceptable. In conclusion capivasertib did not demonstrate phototoxic potential under the conditions of this assay</p>
5. Preclinical study conclusions	The non-clinical toxicology profile is considered to be acceptable for the use of capivasertib in combination with fulvestrant for the treatment of adult patients with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative (defined as IHC 0 or 1+, or IHC 2+/ISH-) locally advanced or metastatic breast cancer following recurrence or progression on or after an endocrine-based regimen
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <hr/> <p>(signature)</p> <p>ELIZABETH ANNE MARTIN</p> <hr/> <p>(full name)</p>

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	Трукап (Тгугар) (міжнародна непатентована назва — капівасертиб)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина. (Лікарський засіб реєструється Європейським агентством з лікарських засобів [EMA] за централізованою процедурою (п. 9 розділу V Порядку згідно з наказом МОЗ України № 460 від 23.07.2015 (зі змінами) з доступним публічним звітом EMA про оцінку лікарського засобу)).
2) проведені дослідження	■ так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) Первинна фармакодинаміка	<p>Капівасертиб є потужним селективним інгібітором АКТ для перорального застосування. АКТ — це основний фермент, що регулює проліферацію, виживання та метаболізм клітин, синтез білків та експресію генів. В епітеліальних клітинах метаболічний шлях активується різними тирозинкіназами на поверхні клітин рецепторів фактора росту та G-білок-зв'язаних рецепторів (GPCR), а також малими GTPазами. АКТ активується в результаті складного каскаду внутрішньоклітинних сигнальних подій нижче РІЗК, з подвійною активацією ферментами PDK1 та mTORC2, необхідною для повної активації. АКТ прямо чи опосередковано регулює активність різних білків і функції клітин.</p> <p>При монотерапії капівасертибом спостерігається дозозалежне інгібування росту пухлини в моделях ксенотрансплантата раку в людини. У моделях ER+ раку молочної залози капівасертиб поєднується з фулвестрантом та інгібіторами ароматази для посилення протипухлинних ефектів in vivo. Ефективність спостерігається як у моделях з альтераціями в генах РІЗКА, PTEN та АКТ1, так і в моделях без альтерацій. При комбінованій терапії спостерігається активність у моделях, в яких раніше не застосовувалися інгібітори CDK4/6, а також у моделях із попереднім застосуванням CDK4/6.</p>

Федеральне агентство з регулювання ліків
12.06.2025 р.

<p>2) Вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Дослідження 0895SY. Капівасертиб тестували в одній концентрації (10 мкМ), у двох паралельних аналізах, із застосуванням панелі з 333 тестів на зв'язування радіолігандів і ферментів <i>in vitro</i>, що охоплювали широкий спектр рецепторів, іонних каналів, транспортерів і ферментів. Значну активність (що визначалася як > 30 % інгібування) було виявлено у 8 з 333 мішеней. Для цих 8 мішеней було побудовано криві «концентрація — відповідь» та розраховано значення IC50 і Ki. Крім того, капівасертиб тестували в діапазоні концентрацій до 100 мкМ на панелі з 7 іонних каналів серця за допомогою електрофізіологічних аналізів <i>in vitro</i>. При найвищій із протестованих концентрацій капівасертиб не інгібував жодного іонного каналу більше ніж на 50 %.</p>
<p>3) Фармакологія безпеки</p>	<p>Параметри опорних досліджень фармакології безпеки відповідають галузевим стандартам.</p> <p>Серцево-судинна система</p> <p>Дослідження 0354SZ. Оцінювали вплив капівасертибу на калієвий канал, який кодується геном специфічних калієвих каналів серця (hERG), у діапазоні номінальних концентрацій від 10 до 100 мкМ. Капівасертиб інгібував hERG, при цьому значення IC50 становило 73 мкМ.</p> <p>Дослідження 219SV. Досліджували вплив капівасертибу на показники потенціалу дії в міоцитах шлуночків у собак. Були побудовані кумулятивні криві «концентрація — ефект» із використанням номінальних концентрацій капівасертибу 0,3, 3, 30 і 100 мкМ. Капівасертиб продемонстрував «дзвіноподібну» криву «концентрація — ефект» щодо тривалості потенціалу дії (action potential duration — APD), причому капівасертиб у концентраціях 3 та 30 мкМ призводив до збільшення APD90. Подібні «дзвіноподібні» відповіді спостерігалися щодо APD70 та APD50. Жодна з цих змін не була статистично значущою. Максимальна доза, що не спричиняє видимого ефекту (NOEL), становила 0,3 мкМ.</p> <p>Дослідження PH/E/12009. Досліджували вплив капівасертибу на скорочувальну функцію ізольованої грудної аорти у щурів. Кумулятивні криві «концентрація — ефект» були побудовані з використанням номінальних концентрацій капівасертибу в діапазоні від 0,01 до 100 мкМ. Капівасертиб індукував пряме розслаблення попередньо звуженої аорти, причому мінімально активна концентрація становила від 1 до 3 мкМ, а при концентрації 30 мкМ і вище спостерігалось значне розслаблення. У тканинах, оброблених капівасертибом, спостерігалось майже повне відновлення скорочувальної відповіді після вимивання препарату.</p> <p>Дослідження 0255SB. Вплив капівасертибу на APD, швидкість провідності та коронарний кровотік досліджували на ізольованій моделі серця у кролів. Крім того, було визначено три параметри,</p>

Підпис
 Барна А.О.
 Фахівець з регулювання
 2025 р.

які вважаються показниками проаритмогенного ризику: тріангуляція, зворотна частотна залежність і нестабільність. Також відстежувалися будь-які явні ознаки серцевої аритмії (наприклад, рання постдеполяризація (early after-depolarisation — EAD). Кумулятивні криві «концентрація — ефект» були побудовані з використанням номінальних концентрацій капівасертибу 0,3, 1, 3, 10 і 30 мкМ. Капівасертиб призводив до зменшення APD60, демонструючи «дзвіноподібну» криву «концентрація — ефект». Частота випадків тріангуляції, зворотної частотної залежності або нестабільності була низькою, але це не стосувалося EAD. При всіх концентраціях показник проаритмогенного ризику піруетної шлуночкової тахікардії (torsade de pointes — TdP) становив менше 25. Спостерігалось пов'язане з концентрацією збільшення коронарного кровотоку. При деяких концентраціях капівасертибу понад 1 мкМ відзначалася шлуночкова тахікардія (ШТ) у 3 із 6 сердець. Впливу на провідність не було.

Дослідження SO100101. Вплив капівасертибу на коронарний кровотік, частоту серцевих скорочень і скорочувальну здатність серця досліджували на ізольованих серцях щурів, перфузованих за Лангендорфом. Кумулятивні криві «концентрація — ефект» були побудовані з використанням номінальних концентрацій капівасертибу 0,3, 3, 10 і 30 мкМ. При концентрації 30 мкМ капівасертиб призводив до збільшення скорочувальної здатності серця, що визначалася як максимально досягнутий систолічний тиск (dP/dt max) (~ на 13 % порівняно з вихідним значенням). При концентрації 3 мкМ і вище капівасертиб викликав збільшення коронарного кровотоку (до 100 % порівняно з вихідним значенням). Капівасертиб не впливав на частоту серцевих скорочень у жодній із протестованих концентрацій. Максимальна доза, що не спричиняє видимого ефекту (NOEL), становила 0,3 мкМ.

Дослідження 0159SG та 0209SG. Вплив капівасертибу на електрофізіологію серця досліджували на анестезованих морських свинках із відкритою грудною кліткою після внутрішньовенної (в/в) інфузії в дозі 0 (інертна речовина), 3,5, 17,5 або 35 мг/кг (дослідження 0159SG). Під час кардіостимуляції реєстрували тривалість монофазного потенціалу дії (monophasic action potential — MAP) при 90 % реполяризації (MAPD90), швидкість шлуночкової провідності (інтервал QRS) і час атріовентрикулярного (AV) проведення. Реєстрували артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень при синусовому ритмі. Максимальні групові середні концентрації загального (та незв'язаного) капівасертибу в плазмі крові становили 7,36 (1,5), 42,9 (8,8) та 90,01 (18) мкМ після введення капівасертибу в дозі 3,5, 17,5 і 35 мг/кг відповідно. У дозі 35 мг/кг капівасертиб спричиняв суттєве зниження артеріального

Переклад з оригіналу
Бакун А.О.
Файл: [немає]

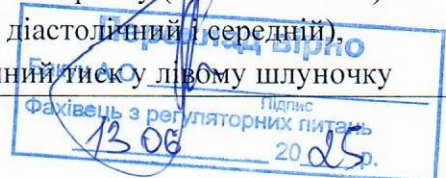
15.06 2022 р.

тиску та частоти серцевих скорочень і значну елевацію сегмента ST на ЕКГ, що, як вважається, призвело до смерті двох тварин. Також спостерігалось збільшення часу атріовентрикулярного проведення. Капівасертиб не впливав на MAPD90. Доза NOEL у контексті впливу на серцеву реполяризацію та провідність становила 3,5 мг/кг. Щоб оцінити вплив на скорочувальну здатність (що визначається як $dP/dt \max$), капівасертиб також тестували на окремій моделі анестезованої морської свинки із закритою грудною кліткою (дослідження 0209SG) після в/в інфузії в дозі 3,33 (n = 1) і 10 мг/кг (n = 1). Реєстрували артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, тиск у лівому шлуночку та дані електрокардіограми. Капівасертиб викликав дозозалежне зниження частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, скоротливості серця та систолічного тиску в лівому шлуночку. Це було пошукове дослідження, проведене як додаткове вивчення даних щодо підвищеної скоротливості серця під час телеметричного дослідження на собаках (1101ZD). Оскільки в анестезованих морських свинок не спостерігалось підвищення скоротливості, цю модель додатково не оцінювали.

Дослідження PH/E/13611 та 3316SR. Ефекти капівасертибу досліджували на щурах, підготовлених хірургічним шляхом для визначення артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та активності тварин за допомогою телеметрії. Разове пероральне введення капівасертибу в дозі 150 мг/кг (дослідження PH/E/13611) не призвело до помітних змін жодного з показників, хоча приблизно через 2–3 години після введення дози спостерігалась незначна тенденція до підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску. Це незначне підвищення не виходило за межі нормальної варіабельності та відбувалося в період підвищеної активності щурів, тому вважалось, що воно не має біологічної значущості. В окремому дослідженні (дослідження 3316SR) оцінювали ефекти капівасертибу на щурах, які були підготовлені хірургічним шляхом для визначення артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та інтервалу QA (опосередкований показник скоротливості серця) за допомогою телеметрії. Капівасертиб вводили перорально в дозах 0 (інертна речовина), 25, 75 і 150 мг/кг за допомогою шлунокового зонда. Спостерігалось зниження середнього артеріального тиску на 20 % (порівняно з інертною речовиною) при дозах 75 і 150 мг/кг, без істотних змін у частоті серцевих скорочень. Капівасертиб викликав незначне зменшення інтервалу QA, що вказує на посилення скоротливості серця в цьому дослідженні.

Дослідження 1101ZD та 1167ZD.

Вплив перорально введеного капівасертибу (5, 30 і 40 мг/кг) на артеріальний тиск (систолічний, діастолічний і середній), систолічний і кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку



(LV), LVdP/dt+ (індекс скоротливості міокарда), LVdP/dt- (індекс розслаблення міокарда), частоту серцевих скорочень і показники ЕКГ (PR, QRS і QT) оцінювали у 4 неанестезованих самців собак породи бігль за 1 годину до введення та через 20 годин після введення препарату. Значення QT коригували за змінами частоти серцевих скорочень шляхом регресійного аналізу на індивідуальній основі (QTcR).

Також контролювали температуру тіла та клінічні ознаки. На етапі телеметрії максимальні групові середні концентрації загального (та незв'язаного) капівасертибу в плазмі крові через 1 годину після введення становили 1,45 (0,28), 9,92 (1,9) та 12,0 (2,3) мкМ при застосуванні дози 5, 30 і 40 мг/кг відповідно. Частота серцевих скорочень при всіх дозах знижувалася протягом 8-годинного періоду (максимальне зниження на 22 % спостерігалось через 8 годин після введення капівасертибу в дозі 40 мг/кг). При дозах 30 і 40 мг/кг спостерігалось максимальне зниження систолічного (на 20–25 %) і діастолічного артеріального тиску (на 28–30 %), який відновлювався протягом 4 годин. При дозах 30 мг/кг і 40 мг/кг спостерігалось стійке подовження інтервалу QTcR (на 9 % і 12 %, 19 і 27 мс) і підвищення LVdP/dt+ (на 45 % і 56 %) разом із підвищенням рівня глюкози (на 25 % і 43 %) та інсуліну (в 31 раз та в 32 рази). Було встановлено, що максимальна доза капівасертибу, яка не спричиняє видимих небажаних ефектів (NOAEL), становить 5 мг/кг.

Мета телеметричного дослідження на собаках полягала в тому, щоб визначити, чи можна зменшити вплив капівасертибу на скоротливість міокарда (LVdP/dt+) шляхом внутрішньовенної інфузії атенололу (0,5 мг/кг в/в) або верапамілу (0,3 мг/кг в/в). Було обрано дозу 30 мг/кг для перорального застосування, і через 4 години після введення капівасертибу здійснювали одноразову болюсну в/в ін'єкцію інертної речовини (розчин хлориду натрію у воді для ін'єкцій 0,9 % мас./об.) або в/в інфузію атенололу чи верапамілу. Реєстрували артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, показники в лівому шлуночку, дані електрокардіограми (ЕКГ) у відведенні II та температуру тіла. Підвищення dP/dt+ у лівому шлуночку, спричинене капівасертибом, зменшувалося після введення атенололу, а відновлення скоротливості було очевидним через 4 години після початку інфузії порівняно з 8 годинами після введення інертної речовини. Інфузія верапамілу також зменшувала вплив на dP/dt+ у лівому шлуночку, спричинений капівасертибом (30 мг/кг), але меншою мірою, ніж атенолол. Рівні глюкози та інсуліну знижувалися після введення обох препаратів.

Перегляд вірно
Багун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
13 06 20 22 р.

Дихальна система

Дослідження 2692SR. Вплив капівасертибу на частоту дихання, дихальний об'єм, хвилинний об'єм, час вдиху й видиху та максимальну швидкість вдиху й видиху оцінювали у самців щурів протягом 4 годин після одноразового перорального введення препарату в дозі 0 (інертна речовина), 30, 100 або 150 мг/кг за допомогою плетизмографії всього тіла. На прижиттєвому етапі групі середні концентрації загального (та незв'язаного) капівасертибу в плазмі крові через 4,33 години після введення препарату становили 0,946 (0,22), 3,32 (0,78) та 7,08 (1,7) мкМ при застосуванні дози 30, 100 і 150 мг/кг відповідно. Фармакокінетична оцінка в додаткових групах щурів показала, що групі середні значення C_{max} загального (та незв'язаного) капівасертибу в плазмі крові становлять 2,75 (0,65), 11,0 (2,6) та 16,1 (3,8) мкМ при дозах 30, 100 та 150 мг/кг відповідно. Капівасертиб у будь-якій дозі не впливав на респіраторні показники. Доза NOEL становила 150 мг/кг.

Шлунково-кишкова функція

Дослідження 2692SR. Вплив на спорожнення шлунка та час кишкового транзиту оцінювали на самцях щурів після одноразового перорального введення капівасертибу в дозі 0 (інертна речовина) 30, 100 або 150 мг/кг, використовуючи метод мічення їжі активованим вугіллям. На прижиттєвому етапі групі середні концентрації загального (та незв'язаного) капівасертибу в плазмі крові через 1,25 години після введення препарату становили 2,33 (0,55), 6,09 (1,4) та 6,06 (1,4) мкМ при застосуванні дози 30, 100 і 150 мг/кг відповідно.

Фармакокінетична оцінка в додаткових групах щурів показала, що групі середні значення C_{max} загального (та незв'язаного) капівасертибу в плазмі крові становлять 2,75 (0,65), 11,0 (2,6) та 16,1 (3,8) мкМ при дозах 30, 100 та 150 мг/кг відповідно.

Капівасертиб спричиняв дозозалежне пригнічення спорожнення шлунка при дозах 100 і 150 мг/кг. Крім того, спостерігалася зниження кишкового транзиту лише при дозі 150 мг/кг. Доза NOEL становила 30 мг/кг.

Ниркова функція

Дослідження 09-6713. Вплив на функцію нирок оцінювали у самців щурів протягом 24 годин після одноразового перорального введення препарату в дозі 0 (інертна речовина), 30, 100 або 150 мг/кг. Вимірювали або розраховували такі параметри: об'єм сечі, споживання води, баланс рідини, рН сечі, осмоляльність сечі та плазми, кліренс вільної води, концентрації препарату в сечі та плазмі; ниркова екскреція та кліренс натрію, калію, хлору, кальцію, фосфору, креатиніну, білка, альбуміну та глюкози. При дозах 100 і 150 мг/кг спостерігалася виражена глюкозурія із супутнім діурезом. Відзначалося збільшення фракційної екскреції натрію та хлору при всіх дозах, а також

Підпис
13.06 2025 р.

	калію та фосфору при дозах 100 і 150 мг/кг. Концентрація фосфору в плазмі крові незначно підвищувалася після введення дози 150 мг/кг, тоді як концентрація калію дещо знижувалася після введення доз 100 і 150 мг/кг. Дозу NOEL визначити не вдалося.
4) Фармакодинамічні взаємодії	Н/З
3. Фармакокінетика:	
1) Аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	Номери валідаційних звітів: 313981, KPV007, 320483, 319064 Методи визначення концентрації капівасертибу та його метаболіту AZ14102143 (лише у мишей) розроблялися з використанням плазми крові мишей, щурів і собак. Зразки готували шляхом осадження білка та виконували кількісний аналіз за допомогою високоефективної рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектроскопією (ВЕРХ-МС/МС).
2) Всмокткування	ВЕ000747-32. Дослідження проводилися in vitro з використанням камери Уссінга та резектованої тканини кишечника людини для оцінки проникності капівасертибу. Крім того, було описано токсикокінетичний вплив капівасертибу після одноразового та багаторазового перорального введення у мишей, щурів і собак. (Токсикокінетика у мишей при одноразовому та багаторазовому введенні препарату). Кінетичні параметри капівасертибу та AZ14102143 визначалися на основі токсикокінетичних даних після одноразового та багаторазового перорального введення капівасертибу трансгенним мишам під час 1-місячного опорного токсикологічного дослідження. Капівасертиб вводили у вигляді суспензії в контрольному зразку/інертній речовині: 0,55 (мас./об.) Метоцел Е4М в ультрачистій воді один раз на добу перорально через зонд мишам дикого типу gasH2 (СВуВ6F1-Tg (HRAS)2Jic) (по 10 тварин кожної статі на групу) в дозі 25, 150 або 300 мг/кг/добу самцям та 25, 75 або 150 мг/кг/добу самицям протягом 28 днів. Зразки плазми, відібрані у додаткових тварин для оцінки токсикокінетики (ТК) після 1-го та 28-го днів застосування препарату, аналізували шляхом преципітації білка та виконували кількісний аналіз капівасертибу та AZ14102143 за допомогою РХ-МС/МС. Усі тварини, яким вводили капівасертиб, зазнали впливу капівасертибу та AZ14102143. У самців після перорального введення капівасертибу один раз на добу в діапазоні доз від 25 до 300 мг/кг/добу середня C _{max} , як правило, зростала пропорційно дозі, тоді як AUC _{0-t} зростала більше ніж пропорційно дозі після одноразового та багаторазового введення. У самиць після одноразового та багаторазового перорального введення капівасертибу один раз на добу в діапазоні доз від 25 до 150 мг/кг/добу середні значення C _{max} та

Держлід ВІРНО
Бакун А.О.
Фальсифікація результатів
13.06 2021 р.

AUC_{0-t} зростали більше ніж пропорційно дозі. При застосуванні препарату в дозі 25 мг/кг/добу в 1-й та 28-й дні у самців було недостатньо даних щодо метаболіту AZ14102143, тому цей рівень дози не використовували для оцінки ТК. У самців після перорального введення капівасертибу один раз на добу в діапазоні доз від 150 до 300 мг/кг/добу системна експозиція AZ14102143 збільшувалася зі збільшенням дози в обох часових точках відбору зразків. У самиць після одноразового перорального введення капівасертибу в діапазоні доз від 25 до 150 мг/кг/добу середні значення C_{max} та AUC_{0-t} метаболіту AZ14102143 зростали більше ніж пропорційно дозі, а після повторних введень значення C_{max} та AUC_{0-t} зростали менше ніж пропорційно дозі. Не спостерігалось явних статевих відмінностей у ТК показниках капівасертибу та AZ14102143 при всіх дозах та в усіх часових точках відбору зразків. Загалом після введення 28 добових доз капівасертибу системна експозиція капівасертибу та AZ14102143 була подібною до такої після разової дози, за винятком групи введення препарату самицям у дозі 25 мг/кг/добу, де експозиція метаболіту на 28-й день була вищою. Після одноразового та багаторазового введення капівасертибу середні значення C_{max} та AUC_{0-t} метаболіту AZ14102143 були значно нижчими (C_{max} у 8,5–202 рази; AUC_{0-t} у 40–275 разів), ніж показники капівасертибу після багаторазового введення в діапазоні доз від 25 до 300 мг/кг/добу.

(Токсикокінетика у щурів при одноразовому та багаторазовому введенні препарату).

Після введення капівасертибу щурам відбувалося швидке всмоктування, причому t_{max} зазвичай спостерігався через 0,3 години після введення препарату в усіх протестованих дозах; це була перша часова точка оцінки. Експозиція капівасертибу після одноразового введення та в рівноважному стані, а саме середні значення C_{max} та площі під фармакокінетичною кривою від моменту часу 0 до часу досягнення останньої концентрації, яка піддавалася кількісному визначенню (AUC_{0-last}), у самців і самиць щурів, як правило, зростала більше ніж пропорційно дозі капівасертибу. У самців щурів спостерігалася тенденція до більшого, ніж пропорційне дозі, зростання експозиції, однак у самиць щурів у діапазоні застосованих доз зростання експозиції було здебільшого пропорційним дозі. Хоча в 1-місячному дослідженні спостерігалось деяке збільшення середніх значень C_{max} та AUC_{0-last} після багаторазового введення препарату порівняно з одноразовим введенням при всіх протестованих дозах та у щурів обох статей, це збільшення незмінно було менше ніж 2-кратним, а отже, ймовірно, лежало в межах діапазону варіабельності даних. Експозиція в контексті значень C_{max} та AUC_{0-last} у 6-місячному дослідженні значною мірою

Переклад Вірно
Бакун А.О.
Фахівець з регуляторних питань
13.06.2025

	<p>узгоджувалася з даними 1-місячного дослідження як у самців, так і в самиць щурів при всіх дозах, за тим винятком, що дані щодо експозиції (AUC_{0–last}) у самиць, яким вводили дозу 30 мг/кг у 6-місячному дослідженні, продемонстрували високу варіабельність. Дані 1-місячного дослідження свідчать про можливі статеві відмінності в експозиції капівасертибу у щурів: у самців, як правило, спостерігається вища експозиція в контексті середнього значення AUC_{0–last}, ніж у самиць. Однак у 6-місячному дослідженні на щурах не спостерігалось переконливих відмінностей в експозиції капівасертибу, пов'язаних зі статтю. Загалом статева різниця в показниках ТК у щурів вважається малоімовірною через відсутність послідовних і переконливих даних під час двох досліджень.</p> <p>(Токсикокінетика у собак при одноразовому та багаторазовому введенні препарату).</p> <p>У собак спостерігалось швидке початкове всмоктування, причому t_{max} зазвичай досягався через 0,3–4 години. Експозиція капівасертибу після одноразового введення та в рівноважному стані в контексті середніх значень C_{max} та AUC_{0–last} зростала приблизно пропорційно дозі. Хоча спостерігалось деяке зростання середніх значень C_{max} та AUC_{0–last} після багаторазового введення препарату порівняно з одноразовим введенням у всіх протестованих дозах, це зростання незмінно було менше ніж 2-кратним, а отже, ймовірно, лежало в межах діапазону варіабельності даних. Експозиція в контексті значень C_{max} та AUC_{0–last} у 9-місячному дослідженні значною мірою узгоджувалася з показниками в 1-місячному дослідженні як у самців, так і у самиць при всіх дозах. У собак не було помітних статевих відмінностей в експозиції капівасертибу.</p>
3) Розподіл	<p>КРJ011. Ступінь зв'язування [14C]-капівасертибу із сироватковим альбуміном людини (HSA), альфа-1 кислим глікопротеїном людини (α1-AGP) і білками у свіжоприготовленій цільній плазмі крові людини (чоловіків і жінок), замороженій плазмі крові людини чоловічої статі та в замороженій плазмі крові мишей (самців), щурів (самців) і собак (самців) визначали <i>in vitro</i> за допомогою рівноважного діалізу. Відсоток незв'язаного [14C]-капівасертибу визначали в плазмі мишей, щурів і собак у діапазоні концентрацій від 0,5 до 20 мкг/мл, а також у діапазоні концентрацій від 0,05 до 5 мкг/мл у плазмі крові людини. Крім того, визначали розподіл [14C]-капівасертибу між клітинами людської крові та плазми <i>in vitro</i> при одній концентрації — 0,5 мкг/мл.</p> <p>У мишей, щурів і собаках спостерігалася залежна від концентрації незначна зміна у зв'язуванні з білками плазми в досліджуваному діапазоні, причому відсоток незв'язаного матеріалу зростав зі збільшенням концентрації [14C]-капівасертибу. Проте, в досліджуваному діапазоні концентрацій</p>

Гідлис
13 06 20 06 р.

зв'язування з білками плазми виявилось незалежним від концентрації в плазмі крові та сироватковому альбуміні людини. Залежний від концентрації ефект спостерігався при зв'язуванні з альфа-1 кислим глікопротеїном людини (AGP). Середнє співвідношення плазми та крові становило 0,714, а середня частка [14C]-капівасертибу, зв'язаного з клітинами крові, становила 61 %.

BS003919-61. Зв'язування AZ14102143 з білками плазми крові людини визначали за допомогою рівноважного діалізу в одній клінічно значущій концентрації (5 мкМ) з метою обґрунтування інтерпретації даних щодо взаємодії між лікарськими засобами (drug-drug interaction — DDI) in vitro. Відсоток незв'язаного AZ14102143 у плазмі крові людини становив $36,8 \pm 2,92$ % (n = 3 визначення).

KMR012. Розподіл у тканинах і часова динаміка концентрації радіоактивно міченого препарату в тканинах після одноразового перорального введення [14C]-капівасертибу в дозі 10 мг/кг самцям і самицям щурів, зокрема пігментованим тваринам, вивчали за допомогою кількісної авторадіографії всього тіла (quantitative whole-body autoradiography — QWBA). Речовина, пов'язана з капівасертибом, швидко всмоктувалася зі шлунково-кишкового тракту та широко розподілялася по всьому тілу тварин, причому більшість зрізів тканин містили вимірювані концентрації радіоактивно міченого матеріалу через 1 годину після введення препарату. Схема розподілу радіоактивності у самців і самиць щурів-альбіносів була цілком подібною до тієї, що відзначалася у самців частково пігментованих щурів, за винятком тканин, що містять меланін, зокрема пігментованої шкіри та увеального тракту ока, в яких вимірювані рівні радіоактивності спостерігалися протягом усього дослідження. У більшості тканин концентрації були вищими, ніж у цільній крові. На момент досягнення найвищих рівнів радіоактивності в тканинах найбільші концентрації, як правило, спостерігалися в жовчі, печінці, нирках, стінці сліпої кишки, стінці тонкої кишки, сечовому міхурі та увеальному тракту ока, а найнижчі — на поверхні кісток, у головному та спинному мозку (концентрації нижче межі кількісного визначення в усі контрольні моменти часу), кристалику ока, сім'яних міхурцях і яєчках. У випадках, коли при зменшенні концентрації радіоактивного матеріалу в тканинах можна було точно визначити періоди напіврозпаду, в більшості проаналізованих тканин вони становили від 2 до 10 годин, хоча у підшлунковій залозі та непігментованій шкірі були трохи довшими. Через 24 години після введення препарату концентрації радіоактивної речовини були нижчими за межу кількісного визначення приблизно в половині всіх тканин, а через 168 годин радіоактивність, яка піддавалася вимірюванню, спостерігалася лише в пігментованій шкірі та в увеальному

13.06 20.06

	<p>тракті ока, де вона все ще була присутня через 168 та 504 години відповідно. Окрім зв'язування з меланіном, не було помітної стійкості радіоактивної речовини в тканинах.</p> <p>BS002913-71. Капівасертиб (1 мкМ) інкубували протягом 4 годин при 37 °С з мікросомами печінки людини (HLM) (1 мг/мл у буферному розчині) за умов рівноважного діалізу в 96-лунковому планшеті для рівноважного діалізу. Загальне середнє значення ± стандартне відхилення (СВ) незв'язаної фракції капівасертибу в HLM за застосованих експериментальних умов становило 0,622 ± 0,0310.</p> <p>BS003400-59. Капівасертиб (1 мкМ) інкубували протягом 4 годин при 37 °С з НН (1 мільйон клітин/мл у буферному розчині) за умов рівноважного діалізу в 96-лунковому планшеті для рівноважного діалізу. Загальне середнє значення ± СВ незв'язаної фракції капівасертибу в НН за застосованих експериментальних умов становило 0,647 ± 0,0196.</p>
4) Метаболізм	<p>KMN010, KMX013, BS000901-99, BS002337-75, BS002337-76.</p> <p>Метаболізм капівасертибу досліджували <i>in vitro</i> з використанням RH, DH і двох донорських препаратів НН, а також у HLM та експресованих ферментах CYP і UGT. Роль ферментів UGT додатково досліджували з використанням експресованих ферментів, а роль ферментів CYP додатково досліджували з використанням реагенту Silensomes™ (HLM, де окремі ізоформи CYP були хімічним шляхом необоротно інактивовані за допомогою інгібіторів із механізмом дії, специфічним для CYP). Роль ферментів CYP, UGT і SULT у метаболізмі капівасертибу в НН <i>in vitro</i>.</p> <p>Спостерігався помірний метаболізм капівасертибу під дією RH та DH, причому після 180 хвилин інкубації залишалося приблизно 59 % і 62 % вихідної речовини відповідно. Під дією НН капівасертиб метаболізувався повільніше, ніж під дією RH або DH: після 180 хвилин інкубації залишалося ~78 % вихідної речовини. Крім того, профілі метаболітів у двох препаратах НН виявилися якісно та кількісно подібними. За допомогою рідинної хроматографії з радіометричним виявленням (РХ-РАД) і РХ-МС/МС у різних біологічних видів було ідентифіковано щонайменше 14 різних метаболітів. Усі метаболіти, утворені під дією НН, формувалися також під дією RH або DH. Це вказує на те, що біологічні види, використані в токсикологічних дослідженнях, піддавалися впливу основних метаболітів, які утворювалися протягом інкубації в НН <i>in vitro</i>. Основним метаболітом, утвореним під дією DH та НН, був прямий глюкуронід, тоді як основним метаболітом, що утворювався під дією RH, був сульфатний кон'югат капівасертибу. Локалізацію глюкуроніду та сульфату визначити не вдалося, але ймовірно, що глюкуронід являв собою метаболіт AZ14102143. Фактично, згодом було підтверджено утворення AZ14102143 як основного</p>


 Державний науково-дослідний інститут фармакології та токсикології
 Факівець з результатів питань
 13.06.2025 р.

прямого глюкуроніду під дією НН. Також було ідентифіковано шість монооксигенованих метаболітів; у присутності амінобензотриазолу (АВТ) основним піком у зразках людини все ще був глюкуронід [14С]-капівасертибу, тоді як рівні всіх монооксигенованих метаболітів у присутності АВТ були знижені. Це переконливо підтверджує утворення монооксигенованих метаболітів, опосередковане ферментами СYP.

Капівасертиб був субстратом таких ізоформ UGT як UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9 та UGT2B7, причому UGT2B7 був основним ферментом, залученим до утворення AZ14102143, який, серед семи протестованих ізоформ, забезпечував 84 % загальної глюкуронізації. Капівасертиб не був субстратом UGT1A6 та UGT2B15. Капівасертиб метаболізувався після інкубації з гетерологічно експресованими ферментами СYP2D6, СYP3A4, СYP3A5, СYP2C9, СYP1A1, СYP2C19 і СYP2B6, але не з ферментами СYP1A2, СYP2A6, СYP2C8 і СYP2E1.

Виходячи з відносних рівнів експресії цих ізоферментів СYP і того факту, що інгібіторні антитіла проти СYP3A4 знижують рівні монооксигенованих метаболітів, цілком імовірно, що СYP3A4 відіграватиме найбільшу роль *in vivo*, але СYP2C9 і СYP3A5 також робитимуть свій внесок. Подальші експерименти з використанням реагенту Silensomes™ для визначення ізоформ СYP, відповідальних за метаболізм капівасертибу, показали, що СYP3A4 здебільшого відповідає за метаболізм, опосередкований ферментами сімейства P450 (СYP). У НН метаболічний кліренс капівасертибу був опосередкований приблизно на 44 % ферментами СYP (переважно окиснення) і на 53 % — здебільшого ферментами UGT із незначним внеском ферментів SULT.

DMPKTrax 079. Метаболіти капівасертибу в плазмі крові людини були виявлені та кількісно визначені за допомогою ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) з використанням пулу зразків для визначення AUC у рівноважному стані при застосуванні дози 400 мг двічі на добу в Когорті 4 на 8-й день дослідження D3610C00001 — першого дослідження за участю людей із багаторазовим уведенням препарату в зростаючій дозі. Крім того, використовували ультрависокоєфективну рідинну хроматографію з УФ-детектуванням і мас-спектрометрією (УВЕРХ-УФ-МС) для напівкількісного визначення та характеристики метаболітів у плазмі та сечі.

Це дослідження дозволило здійснити остаточну кількісну оцінку вихідного матеріалу, пов'язаного з капівасертибом, у пулі зразків плазми для оцінки AUC в дослідженні з багаторазовим уведенням препарату в зростаючих дозах, за допомогою методів ЯМР, підкріплених даними щодо структурної характеристики за результатами УВЕРХ-УФ-МС/МС. Хоча додаткові дані УВЕРХ-

УФ мають напівкількісний характер, вони добре узгоджувалися з остаточним кількісним визначенням за допомогою ЯМР у плазмі в рівноважному стані та демонстрували, що два метаболіти (M2, M1) та капівасертиб присутні в матеріалі, пов'язаному з вихідним препаратом, на рівні 78,0 %, 1,2 % та 17,0 % відповідно, разом із низкою другорядних метаболітів капівасертибу, які спостерігалися в слідових кількостях через напевне нижчу межу виявлення при застосуванні УВЕРХ-УФ-МС.

BE002560-11. Було проведено напівкількісне визначення метаболіту AZ14102143 (M2) у сечі людини.

Також були представлені напівкількісні дані УВЕРХ-УФ-МС щодо метаболітів капівасертибу в сечі (0–24 години), де основна відповідь була визначена як AZ14102143 (M2). Було встановлено, що УФ-відповідь метаболіту AZ14102143 була приблизно в 5 разів вищою, ніж відповідь незміненого капівасертибу в сечі. Середня частка дози капівасертибу, яка виводиться в незміненому вигляді із сечею, становить 3,8–7,4 % (дослідження D3610C00001), отже, можна розрахувати, що в дослідженні D3610C00001 частка AZ14102143 (M2) становить 19–37 % дози, що виводиться із сечею.

4894KV. Метаболізм капівасертибу *in vivo* у щурів досліджували з використанням зразків плазми, сечі, калу та жовчі, взятих після перорального (10 мг/кг) і внутрішньовенного (1 мг/кг) введення [¹⁴C]-капівасертибу самцям і самицям щурів — інтактним та з канюльованими жовчними протоками (КЖП).

Незмінений капівасертиб був визначений як основний циркулюючий компонент, пов'язаний із препаратом, після перорального введення інтактним щурам, і на нього припадало в середньому 63 % AUC радіоактивного матеріалу в плазмі. У самців щурів метаболіти в найбільшій кількості утворилися в результаті моноокиснення піперидинового кільця (M17) і моноокиснення піролопіримідинової ділянки молекули (M9). У самиць щурів метаболіт у найбільшій кількості утворився в результаті сульфатної кон'югації (M12).

Після перорального введення капівасертибу інтактним щурам найбільша частка радіоактивної дози виводилася в незміненому вигляді з екскрементами (33 % та 49 % дози у самців і самиць відповідно), причому найбільша частка виявлялася в калі (28 % і 46 %). Це свідчить про те, що всмоктування при пероральному введенні може бути неповним. У самців щурів метаболіти в найбільшій кількості утворилися в результаті моноокиснення піперидинового кільця (M17) і моноокиснення піролопіримідинового компонента (M9); обидва метаболіти виявлялися також в екскрементах самиць. Сульфатний кон'югат M12 був метаболітом, який у найбільшій кількості виявлявся в

Факхівець з РЕДІАТОРНИХ ПИТАНЬ
Підпис: 
13 06 20 27 р.

	<p>екскрементах самиць; на метаболіт M12 припадало 20 % дози у самиць та 1 % у самців.</p> <p>Після перорального введення капівасертибу щурам із канюльованими жовчними протоками більша частка радіоактивної дози виводилася в незміненому вигляді з екскрементами (42 % та 39 % дози у самців і самиць відповідно), причому найбільша частка виявлялася в калі (36 % і 28 %). Лише невелика частка незміненого капівасертибу виводилася з жовчю.</p> <p>У самців метаболіти у великій кількості утворювалися в результаті окиснення піперидину з утворенням карбонової кислоти та окиснення піролопіримідину (M1, M4 та M7), а також моноокиснення піролопіримідинового компонента (M8) та M17, що складало 5–9 % дози. На сульфатний кон'югат (M12) припадало 6 % дози. У самиць сульфатний кон'югат (M12) складав 39 % дози, причому найбільша частка виявлялася в жовчі (38 %). Триоксидний метаболіт M1 становив 6 % дози. Метаболіт AZ14102143 виявлявся здебільшого в жовчі та становив ≤ 2 % дози у самців і самиць.</p> <p>Після внутрішньовенного введення щурам із канюльованими жовчними протоками більша частка радіоактивної дози виводилася в незміненому вигляді з екскрементами (27 % та 32 % дози у самців і самиць відповідно), причому найбільша частка виявлялася в сечі (18 % і 19 %). У самців метаболітами, що утворювалися в найбільшій кількості, були продукти окиснення M1, M4, M7 та M8, які становили 6–14 % дози, а також сульфатний кон'югат (M12), на який припадало 5 % дози. У самиць сульфатний кон'югат (M12) був найчисельнішим метаболітом лікарського засобу, який складав 41 % дози, причому найбільша частка виявлялася в жовчі (39 %).</p> <p>Триоксидний метаболіт M1 становив 7 % дози. Метаболіт AZ14102143 виявлявся здебільшого в жовчі та становив < 2 % дози у самців.</p>
5) Виведення	<p>KMR016. Після одноразового перорального (10 мг/кг) або внутрішньовенного (1 мг/кг) введення [^{14}C]-капівасертибу інтактним самцям і самицям щурів оцінювали виведення радіоактивно міченого препарату та розподіл між плазмою та кров'ю. Повне виведення застосованого радіоактивного матеріалу з екскрементами досягалося у тварин через 168 годин після перорального та внутрішньовенного введення дози.</p> <p>Більшість радіоактивного матеріалу виводилася протягом 48 годин, незалежно від шляху введення. Через тиждень після введення препарату елімінація радіоактивності була повною, причому в тушках залишалося $< 0,5$ % введеної дози. Шляхи та швидкість виведення були подібними у самців і самиць. Після перорального введення препарату виведення радіоактивності з калом у самців (92 %) було таким самим, як у самиць (92 %).</p> <p>Виведення радіоактивного матеріалу з калом у щурів, яким</p>

вводили препарат внутрішньовенно, також було подібним у тварин різних статей (76 % у самців і 82 % у самиць), але нижчим, ніж після перорального введення. Середнє виведення застосованого радіоактивного матеріалу із сечею після перорального введення (2–4 %) було нижчим, ніж після внутрішньовенного введення (15–17 %). У повітрі, що видихається, не виявлялося радіоактивного матеріалу в істотній кількості. Це свідчить про те, що положення радіоактивної мітки в молекулі було стабільним і придатним для використання в дослідженні цього типу. Після перорального введення максимальна середня концентрація радіоактивного матеріалу в крові (0,40 і 0,20 нмоль/г у самців і самиць відповідно) та в плазмі (0,45 і 0,25 нмоль/г у самців і самиць відповідно) спостерігалася через 2 години після введення дози. Концентрації знижувалися між 2-ю та 6-ю годинами (кінцевий час відбору зразків), але концентрації в кожній із матриць все ще піддавалися виявленню.

Після перорального введення співвідношення концентрацій радіоактивності в крові та плазмі наближалось до одиниці (в діапазоні від 0,81 до 0,90) через 20 хвилин і 2 години у самців і самиць відповідно. Це свідчить про те, що зв'язування з клітинами крові становить 35–45 %.

4330KR. Дослідження проводилося з метою визначення швидкості та шляхів кінетики виведення [14C]-капівасертибу після перорального (10 мг/кг) і внутрішньовенного (1 мг/кг) введення самцям і самицям щурів із канюльованими жовчними протоками (КЖП). Крім того, в дослідженні збирали зразки плазми та екскрементів для профілювання та ідентифікації метаболітів в інтактних щурів і щурів із КЖП. Після перорального застосування основним шляхом елімінації було виведення з жовчю, яке становило 45 % у самців щурів і в середньому 53 % у самиць. Виведення із сечею становило 7,6 % у самців щурів і в середньому 13 % у самиць, тоді як екскреція з калом становила 43 % та 33 % введеної дози у самців і самиць відповідно. Враховуючи рівень радіоактивності в сечі та жовчі після перорального введення, можна припустити, що всмоктувалося щонайменше 53 % та 64 % введеної дози. Після внутрішньовенного застосування виведення з жовчю було основним шляхом елімінації та становило в середньому 65 % і 64 % у самців і самиць відповідно. Виведення із сечею становило 26 % (у самців) і 24 % (у самиць) введеної дози, тоді як екскреція з калом становила 11 % та 13 % введеної дози у самців і самиць відповідно. Рівні радіоактивності в калі після внутрішньовенного введення свідчать про те, що 20–30 % перорально введеної дози не всмоктується.

б) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)

КМХ009. Здатність капівасертибу конкурентно інгібувати СУР досліджували в НІМ у діапазоні концентрацій від 0,023 до



50 мкМ. Спостерігалось оборотне інгібування CYP2D6 зі значенням IC50 5,3 мкМ, однак для інших протестованих CYP-ферментів значення IC50 становили > 16,7 мкМ або > 50 мкМ. Здатність капівасертибу викликати часозалежне інгібування (ЧЗІ) ферментативної активності, опосередкованої CYP-ізоформами печінкових ферментів людини, досліджували в HLM після попередньої 30-хвилинної інкубації з мікросомальним білком за відсутності або в присутності нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH). Не було жодних ознак того, що капівасертиб індукував часозалежне інгібування активності ферментів CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 або CYP2E1. Капівасертиб індукував часозалежне інгібування CYP3A4/5, оскільки спостерігався посилений інгібіторний ефект на ферментативну активність, опосередковану ферментами CYP3A4/5, у тих випадках, коли капівасертиб попередньо інкубували в присутності NADPH, порівняно з попередньою інкубацією за відсутності NADPH. Капівасертиб (16,7 мкМ) знижував активність ферментів CYP3A4/5: на 61,1 % і 73,9 % для мідазоламу 1'-гідроксилази та тестостерону 6β-гідроксилази відповідно.

BS001265-84, BS001265-85. Здатність капівасертибу оборотно інгібувати ферменти CYP досліджували в HLM у діапазоні більш високих концентрацій (від 0,5 до 150 мкМ). При досліджуваних концентраціях не спостерігалось інгібування ферментів CYP1A2 або CYP2A6 капівасертибом. Низький рівень інгібування CYP2C8, CYP2E1 і CYP3A4/5 (субстрат ніфедипіну) спостерігався при найвищих концентраціях капівасертибу (при концентрації 150 мкМ максимальне інгібування становило 30 %, 14 % і 38 % відповідно). Капівасертиб інгібував ферменти CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4/5 (субстрат мідазоламу), причому значення IC50, які піддавалися вимірюванню, становили 134, 75,7, 122, 15,2 та 54,7 мкМ відповідно.

КМХ004. Визначали показники часозалежного інгібування капівасертибом 1'-гідроксилювання мідазоламу, опосередкованого ферментами CYP3A4/5, а саме KI (концентрація інактиватора, яка призводить до половини максимальної швидкості інактивації) та k_{inact} (константа швидкості першого порядку, яка пов'язує максимальну швидкість утворення неактивного ферменту з концентрацією активного ферменту). У цьому дослідженні капівасертиб (у концентраціях від 1,23 до 100 мкМ) попередньо інкубували з HLM протягом 30 хвилин у присутності або за відсутності NADPH. Було продемонстровано, що капівасертиб інгібує CYP3A4/5 часо- та дозозалежним чином. Кінетичні параметри інактивації (k_{inact} і KI) визначали методом нелінійної регресії

Ірина Бакин
Бакин А.О.
Файл: 2 регуляція ферментів
13.08.2025 р.

даних щодо швидкості інактивації. Обчислені значення k_{inact} і KI становили 0,040 хв⁻¹ та 10,5 мкМ відповідно.

AZM100108-02. Здатність капівасертибу активувати прегнан X рецептор (PXR) оцінювали з використанням клітинної лінії гепатоми людини HepG2, тимчасово трансфікованої вектором експресії PXR і репортерною плазмідною люциферази CYP3A4. При концентраціях до 50 мкМ (26 мкг/мл) індукції не спостерігалось.

KMX014. Досліджували здатність капівасертибу викликати часозалежне інгібування CYP3A4/5 в пулі кріоконсервованих зразків НН. Кінетичні показники, пов'язані з часозалежним інгібуванням CYP3A4/5, визначали шляхом попередньої інкубації капівасертибу в концентраціях 1,2, 3,7, 11, 33 і 100 мкМ протягом 0, 5, 10, 20, 30 і 60 хвилин. Наприкінці цього періоду попередньої інкубації аліквоту проби для початкової інкубації розбавляли в 5 разів сумішшю для вторинної інкубації та додавали модельний субстрат (мідазолам) у п'ятикратній концентрації K_m . Було продемонстровано, що капівасертиб інгібує CYP3A4/5 (1'-гідроксилування мідазоламу) часо- та дозозалежним чином. Швидкість інактивації CYP3A4/5 розраховували для кожної концентрації капівасертибу. Кінетичні параметри інактивації (k_{inact} і KI) визначали методом нелінійної регресії даних щодо швидкості інактивації. Обчислені значення k_{inact} і KI становили $0,027 \pm 0,006$ хв⁻¹ та 24 ± 16 мкМ відповідно.

KMX018. Досліджували здатність капівасертибу індукувати печінкові CYP-ферменти 1A1/2, 2B6 і 3A4/5 у первинних культурах НН (n = 3 донори). Індукцію визначали за допомогою аналізів ферментативної активності, селективних для ферментів CYP1A1/2 (O-деетилювання фенацетину), CYP2B6 (N-деметилювання S-мефенітоїну) та CYP3A4/5 (6β-гідроксилування тестостерону). Крім того, оцінювали зміни в експресії мРНК за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскриптази (RT-PCR). Інкубація капівасертибу з НН від трьох різних донорів у концентраціях до 50 мкМ призвела до залежного від концентрації підвищення експресії мРНК CYP3A4, причому максимальне підвищення було 11-, 10- та 14-кратним, що становило, відповідно, 8 %, 21 % і 3 % відносно відповіді індуктора, що використовувався як позитивний контроль. Жодних змін в активності ферменту не спостерігалось. Це узгоджується з інформацією про те, що капівасертиб *in vitro* є часозалежним інгібітором CYP3A4/5. Крім того, інкубація з капівасертибом призвела до залежного від концентрації підвищення мРНК CYP1A2 (у 5,4, 9,5 та 5,9 раза в цих донорських зразках, що становило, відповідно, 6 %, 4 % та 3 % відносно відповіді індуктора, застосованого як позитивний контроль) та активності ферменту (у 3,9, 2,1 та 2,3 раза в цих

донорських зразках, що становило, відповідно, 6 %, 3 % та 3 % відносно відповіді індуктора, застосованого як позитивний контроль) у всіх трьох донорських зразках у концентраціях препарату до 50 мкМ. У жодному з оцінюваних донорських зразків не було ознак індукції активності CYP2B6 або експресії мРНК у концентраціях препарату до 50 мкМ.

ONC5363-0001 PK-CYP. Індукцію DDI ферменту CYP3A4 під дією капівасертибу додатково аналізували та кількісно оцінювали у людських гепатоцитах від одного донора (НН1103) шляхом визначення відносного показника індукції (relative induction score — RIS). Капівасертиб (0,15–50 мкМ) інкубували з НН (НН1103) протягом 48 годин, щоб визначити кратність зміни мРНК CYP3A4 відносно контрольної інертної речовини. Показники індукції E_{max} та EC₅₀ були визначені як 12-кратне збільшення та значення 24,9 мкМ відповідно. Використовуючи значення I_{max}, u-значення 0,7175 мкМ і запропоноване рівняння (RIS = E_{max} * I_{max, u} / EC₅₀ + I_{max, u}), було розраховано, що RIS для капівасертибу становить 0,33. При застосуванні значення RIS 0,33 до калібрувальної кривої, створеної для донора гепатоцитів людини НН1103, з 18 речовинами, що демонструють діапазон клінічної індукції CYP3A, прогнозоване зниження AUC перорального мідазоламу (чутливий субстрат CYP3A4/5) становило 69 %. Це свідчить про те, що капівасертиб є помірним індуктором CYP3A4. Слід зазначити, що в методі RIS розглядається лише індукція та не прогнозується кінцевий показник індукції та часозалежного інгібування. Крім того, спостерігалось залежне від концентрації підвищення мРНК CYP1A2 і CYP2B6 і було визначено відповідні значення EC₅₀ та E_{max} (15,6 мкМ і 4,55-кратне збільшення та 20,1 мкМ і 6,10-кратне збільшення для CYP1A2 і CYP2B6 відповідно). Потенціал для клінічно значущої індукції CYP1A2 капівасертибом можна було виключити за допомогою методу кратності зміни, тоді як потенціал для клінічно значущої індукції CYP2B6 не можна було виключити. Утворення метаболіту AZ14102143 було підтверджено (19 %) під час інкубації з гепатоцитами, і тому його потенційний внесок в індукцію DDI було включено до оцінки.

KMN025. Досліджували здатність капівасертибу діяти in vitro як інгібітор людського ниркового транспортера OCT2, який експресується в клітинах HEK293 (HEK-OCT2). Інгібіторний потенціал капівасертибу оцінювали шляхом вимірювання поглинання маркерного субстрату [14C]-метформіну (5 мкМ) клітинами HEK-OCT2 або порожнього вектора (HEK-векторний контроль) після 2-хвилинного періоду інкубації за відсутності та в присутності капівасертибу в різних концентраціях (0,01–100 мкМ). Капівасертиб інгібував OCT2-опосередковане

Переглянуто вірно
Бакун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
13.06 2027 р.

поглинання [14C]-метформіну в досліджуваному діапазоні концентрацій, при цьому значення IC50 становило 1,34 мкМ. Здатність капівасертибу діяти як субстрат для OCT2 досліджували на нетрансфікованих та OCT2-трансфікованих клітинах HEK293 у діапазоні концентрацій 0,07–7,0 мкМ. У цих трансфікованих клітинах поглинання капівасертибу здебільшого було опосередковане пасивною дифузією, проте були деякі ознаки низького рівня OCT2-опосередкованого поглинання.

Pgp inhib 28Jun12 AZ12952302. Досліджували здатність капівасертибу діяти *in vitro* як інгібітор людського ефлюксного транспортера P-gp (MDR1, АТФ-зв'язуюча касета В1) при експресії в клітинах MDCKII-MDR1. Інгібіторний потенціал капівасертибу оцінювали шляхом вимірювання транспорту маркерного субстрату [3H]-дигоксину (5 мкМ) від базолатеральної ділянки до апікальної (В-А) протягом 90-хвилинного періоду інкубації при 37 °С за відсутності та в присутності капівасертибу в різних концентраціях (1–300 мкМ). Капівасертиб не інгібував P-gp-опосередкований транспорт [3H]-дигоксину в досліджуваному діапазоні концентрацій.

05102012 OATP1B1 inhib AZ12952302. Досліджували здатність капівасертибу діяти *in vitro* як інгібітор людського печінкового транспортера OATP1B1, який експресується в клітинах HEK293 (HEK-OATP1B1). Інгібіторний потенціал капівасертибу оцінювали шляхом вимірювання поглинання маркерного субстрату [3H]-естрадіолу 17β глюкуроніду ([3H-EG]; 0,02 мкМ) клітинами HEK-OATP1B1 або порожнього вектора (HEK-векторний контроль) після 2-хвилинного періоду інкубації за відсутності та в присутності капівасертибу в різних концентраціях (0,3–100 мкМ). Капівасертиб інгібував OATP1B1-опосередковане поглинання [3H]-естрадіолу 17β глюкуроніду в досліджуваному діапазоні концентрацій, при цьому значення IC50 становило 15 мкМ.

BE000458-19 AZ12952302. Досліджували здатність капівасертибу діяти *in vitro* як інгібітор людського ефлюксного транспортера BCRP (білка резистентності раку молочної залози; ABCG2), який експресується в клітинах Caco-2. Інгібіторний потенціал капівасертибу оцінювали шляхом вимірювання транспорту маркерного субстрату [3H]-розувастатину (1 мкМ) від базолатеральної ділянки до апікальної (В-А) у моношарах клітин Caco-2 протягом 90-хвилинного періоду інкубації при 37 °С за відсутності та в присутності капівасертибу в різних концентраціях (1–300 мкМ). Капівасертиб інгібував BCRP-опосередкований транспорт [3H]-розувастатину в досліджуваному діапазоні концентрацій, при цьому значення IC50 становило 100,1 мкМ.

BS001265-62. Здатність капівасертибу інгібувати ферменти UGT1A1 та UGT2B7 досліджували в НЕМ у діапазоні



концентрацій від 0,3 до 300 мкМ. Спостерігалось інгібування UGT1A1, при цьому значення IC50 становило 85 мкМ. Інгібування активності UGT2B7 капівасертибом спостерігалось лише при концентрації 300 мкМ, при цьому залишалось 87 % активності контрольної інертної речовини, але інгібування було недостатнім для визначення IC50.

16AZTrP3. Досліджували здатність капівасертибу діяти in vitro як інгібітор людського печінкового транспортера OATP1B3, який експресується в клітинах HEK293 (HEK-OATP1B3). Інгібіторний потенціал капівасертибу оцінювали шляхом вимірювання поглинання маркерного субстрату аторвастатину (0,15 мкМ) клітинами HEK-OATP1B3 або порожнього вектора (HEK-векторний контроль) після 5-хвилинного періоду інкубації за відсутності та в присутності капівасертибу в різних концентраціях (0,3–100 мкМ). Капівасертиб інгібував OATP1B3-опосередковане поглинання аторвастатину в досліджуваному діапазоні концентрацій, при цьому значення IC50 становило 25,2 мкМ.

Досліджували здатність капівасертибу діяти in vitro як інгібітор людського ниркового транспортера OAT1, який експресується в клітинах HEK293 (HEK-OAT1). Інгібіторний потенціал капівасертибу оцінювали шляхом вимірювання поглинання маркерного субстрату пара-аміногіпурату (ПАН; 10 мкМ) клітинами HEK-OAT1 або порожнього вектора (HEK-векторний контроль) після 5-хвилинного періоду інкубації за відсутності та в присутності капівасертибу в різних концентраціях (0,3–100 мкМ). Інгібування активності OAT1 капівасертибом було недостатнім для визначення IC50, оскільки при найвищій із протестованих концентрацій капівасертибу (100 мкМ) спостерігалось лише 13,9 % інгібування OAT1-опосередкованого поглинання пара-аміногіпурату (ПАН, 10 мкМ).

Досліджували здатність капівасертибу діяти in vitro як інгібітор людського ниркового транспортера OAT3, який експресується в клітинах HEK293 (HEK-OAT3) (дослідження 16AZTrP3). Інгібіторний потенціал капівасертибу оцінювали шляхом вимірювання поглинання маркерного субстрату фуросеміду (5 мкМ) клітинами HEK-OAT3 або порожнього вектора (HEK-векторний контроль) після 5-хвилинного періоду інкубації за відсутності та в присутності капівасертибу в різних концентраціях (0,3–100 мкМ). Було виявлено, що при нижчих концентраціях (0,3–3 мкМ) капівасертиб очевидно активує OAT3-опосередковане поглинання фуросеміду (5 мкМ), а при вищих концентраціях (30–100 мкМ) спостерігається інгібування поглинання фуросеміду (5 мкМ). Значення IC50 не було встановлене, хоча відзначалось, що при концентрації капівасертибу 28 мкМ могло досягатися 50 % інгібування активності контрольного зразка. Досліджували здатність



капівасертибу діяти *in vitro* як інгібітор людських ниркових ефлюкських транспортерів MATE1 та MATE2-K у клітинах HEK293.

Інгібіторний потенціал капівасертибу оцінювали шляхом вимірювання поглинання маркерного субстрату метформіну (50 мкМ) клітинами HEK-MATE1, HEK-MATE2-K або порожнього вектора (HEK-векторний контроль) після 10-хвилинного періоду інкубації за відсутності та в присутності капівасертибу в різних концентраціях (0,3–100 мкМ).

Капівасертиб інгібував транспорт метформіну, опосередкований MATE1 і MATE2-K, при цьому значення IC50 становили 1,79 мкМ та 14,0 мкМ відповідно.

Здатність капівасертибу діяти як субстрат для P-гр у клітинах MDCK-MDR1 досліджували в концентраціях 1, 10, 50 і 100 мкМ, а також у концентрації 1 мкМ у присутності та за відсутності інгібітора P-гр валсподару. При концентрації 1 мкМ виміряні концентрації капівасертибу в напрямку від А до В з моношарами клітин MDCK були нижчими за межу кількісного визначення (LLOQ). Таким чином, значення P_{app} (від А до В) у клітинах MDCK, коефіцієнт ефлюксу в клітинах MDCK і відносний коефіцієнт ефлюксу (клітини MDCK-MDR1 відносно клітин MDCK) не визначали. При концентрації 1 мкМ коефіцієнт ефлюксу капівасертибу в клітинах MDCK-MDR1 дорівнював 116. У присутності валсподару цей показник знижувався до 0,18, що свідчить про 100 % інгібування ефлюксу капівасертибу в клітинах MDCK-MDR1. При концентрації 10 мкМ відносний коефіцієнт ефлюксу капівасертибу дорівнював 4,4. Отримані результати при концентраціях 1 мкМ і 10 мкМ вказують на те, що капівасертиб є субстратом P-гр. При вищих концентраціях капівасертибу спостерігалися відносні коефіцієнти ефлюксу 0,98 та 1,55 при концентраціях 50 мкМ та 100 мкМ відповідно, що свідчить про насичення активного транспорту.

Здатність капівасертибу діяти як субстрат для BCRP у клітинах MDCK-BCRP досліджували в концентраціях 1, 10, 50 і 100 мкМ та в концентрації 1 мкМ у присутності та за відсутності інгібітора BCRP Ко143. При концентрації 1 мкМ виміряні концентрації капівасертибу в напрямку від А до В з моношарами клітин MDCK були нижчими за межу кількісного визначення (LLOQ). Таким чином, значення P_{app} (від А до В) у клітинах MDCK, коефіцієнт ефлюксу в клітинах MDCK і відносний коефіцієнт ефлюксу (клітини MDCK-BCRP відносно клітин MDCK) не визначали. При концентрації 1 мкМ коефіцієнт ефлюксу капівасертибу в клітинах MDCK-BCRP дорівнював 25,4. У присутності Ко143 коефіцієнт ефлюксу дорівнював 41,6, що свідчить про відсутність інгібування ефлюксу капівасертибу в клітинах MDCK-BCRP. Таким чином, ефлюкс, який спостерігається в клітинах MDCK-BCRP,

Факівець регуляторних гілок
13 06 2023 р.

собачим Р-гр, який експресується в батьківських клітинах MDCK. При концентраціях 10, 50 і 100 мкМ відносні коефіцієнти ефлюксу капівасертибу становили 0,41, 0,12 та 0,24 відповідно. Ці результати вказують на те, що капівасертиб не є субстратом BCRP.

BS001705-69. Здатність капівасертибу інгібувати UGT1A9 досліджували в HLM у діапазоні концентрацій від 0,1 до 1000 мкМ. Було зроблено висновок, що капівасертиб не чинить значного інгібіторного впливу на активність UGT1A9 у концентраціях до 1000 мкМ при інкубації з мікросомами печінки людини.

BS003400-56. Здатність капівасертибу інгібувати ферменти UGT1A4 досліджували в HLM у діапазоні концентрацій від 0,3 до 300 мкМ. Було зроблено висновок, що капівасертиб чинить певний інгібіторний ефект на активність UGT1A4, оскільки спостерігалось майже 50 % інгібування (45,5 %) активності UGT1A4 при найвищій із протестованих концентрацій капівасертибу (300 мкМ).

BE000901-57. Оцінювали транспортні характеристики капівасертибу в НН. Було продемонстровано, що активний транспорт сприяє загальному поглинанню капівасертибу в НН in vitro.

BS001884-52, BS001884-58. Здатність AZ14102143 конкурентно інгібувати CYP досліджували в HLM у діапазоні концентрацій від 1 до 300 мкМ. AZ14102143 викликав незначне оборотне інгібування ферментів CYP1A2 (22 %), CYP2A6 (10,2 %), CYP2B6 (18,2 %), CYP2C19 (13,1 %), CYP2D6 (9,1 %) та CYP2E1 (11,4 %) при найвищій із оцінюваних концентрацій, але цього було недостатньо для визначення IC50 (значення IC50 > 300 мкМ). AZ14102143 в діапазоні досліджуваних концентрацій не інгібував ферменти CYP2C8, CYP2C9 та CYP3A4/5.

BS001884-49. Здатність AZ14102143 діяти як інгібітор людського ефлюксного транспортера Р-гр, який експресується в клітинах MDCKII-MDR1, оцінювали шляхом вимірювання транспорту маркерного субстрату дигоксину від базолатеральної ділянки до апікальної протягом 120-хвилинного періоду інкубації при 37 °С за відсутності та в присутності AZ14102143 в діапазоні концентрацій від 1 мкМ до 300 мкМ. Було виявлено, що AZ14102143 у досліджуваному діапазоні концентрацій не спричиняє інгібування транспорту дигоксину.

BS001884-50. Здатність AZ14102143 діяти як інгібітор людського ефлюксного транспортера BCRP в клітинах Caco-2 оцінювали шляхом вимірювання транспорту маркерного субстрату розувастатину (1 мкМ) від базолатеральної ділянки до апікальної в моношарах клітин Caco-2 після 120-хвилинного періоду інкубації при 37 °С за відсутності та в присутності

	<p>AZ14102143 в діапазоні концентрацій від 1 мкМ до 300 мкМ. Було виявлено, що AZ14102143 спричиняє незначне інгібування транспорту розувастатину в досліджуваному діапазоні концентрацій, при цьому очевидне значення IC50 становило > 300 мкМ.</p> <p>BS001884-51. Здатність AZ14102143 діяти як інгібітор людського білка OATP, який експресується в клітинах HEK293 (HEK-OATP1B1), оцінювали шляхом вимірювання поглинання маркерного субстрату естрадіолу глюкуроніду (5 мкМ) клітинами HEK-OATP1B1 або порожнього вектора (HEK-векторний контроль) після 2-хвилинного періоду інкубації за відсутності та в присутності AZ14102143 в діапазоні концентрацій від 1 мкМ до 300 мкМ. Було виявлено, що AZ14102143 є інгібітором OATP1B1 людини, при цьому значення IC50 становить 65,8 мкМ.</p> <p>19AZTrP7. Під час дослідження in vitro з використанням клітин HEK293, що експресують транспортери, було продемонстровано, що капівасертиб не є субстратом для печінкових транспортерів OATP1B1 та OATP1B3.</p>
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Н/З
4. Токсикологія:	
1) Токсичність у разі одноразового введення	Н/З
2) Токсичність у разі повторних введень	<p>20279282</p> <p>Дослідження з підвищенням дози та з багаторазовим введенням препарату мишам через шлунковий зонд</p> <p>При пероральному введенні капівасертибу гібридним мишам лінії СВуВ6F1 (нетрансгенні миші лінії Tg.rasH2 з одного посліду) один раз на добу в дозах 75, 150 і 300 мг/кг протягом 14 днів препарат добре переносився самцями в дозах до 300 мг/кг та самицями в дозах до 150 мг/кг, враховуючи деякі клінічні ознаки та лише тимчасову втрату ваги у самиць при дозі 300 мг/кг. Однак у самиць при дозі 300 мг/кг відзначалися випадки смерті. Виявлялися несприятливі зміни, пов'язані з капівасертибом, у результатах загального та біохімічного аналізів крові при дозі ≥ 75 мг/кг. Крім того, спостерігалися несприятливі мікроскопічні зміни, пов'язані з капівасертибом, у нижньощелепній слинній залозі (≥ 150 мг/кг), печінці (≥ 75 мг/кг; зі збільшенням маси печінки при дозі ≥ 150 мг/кг), підшлунковій залозі (≥ 150 мг/кг у самиць і 300 мг/кг у самців) та вилочковій залозі (≥ 75 мг/кг; зі зменшенням маси вилочкової залози). Також відзначалося зменшення маси селезінки при дозі ≥ 75 мг/кг у самиць або зменшення маси яєчок і придатків яєчок при дозі ≥ 150 мг/кг у самців без мікроскопічного корелята. Максимальна переносима доза (МПД) становила 300 мг/кг для самців і 150 мг/кг для самиць.</p>

Державна Агенція з питань безпеки лікарських засобів
 Бакун А.О. Голова
 Фахівець регуляторних питань
 13 06 20 25

8003410

1-місячне дослідження токсичності у трансгенних мишей при пероральному введенні (через зонд)

Щоденне пероральне введення капівасертибу трансгенним мишам протягом 28 днів загалом добре переносилося. Застосування досліджуваного препарату супроводжувалося зниженням приросту маси тіла у самців при дозі 300 мг/кг/добу, порушенням метаболізму глюкози при всіх дозах і вторинним підвищенням рівня печінкових ферментів і білірубину, а також більшою середньою масою печінки/жовчного міхура та підвищеною гепатоцелюлярною вакуолізацією. Мікроскопічні зміни також спостерігалися у вилочковій залозі в самців і самиць при дозі ≥ 150 мг/кг/добу, в яєчках у самців при дозі ≥ 150 мг/кг/добу та в печінці самців і самиць при всіх дозах. З огляду на серйозність несприятливих мікроскопічних змін, які спостерігалися в яєчках при дозі 300 мг/кг/добу, максимальною дозою, що не спричиняє видимих небажаних ефектів (NOAEL), для самців і самиць було встановлено на рівні 150 мг/кг/добу. При дозі NOAEL середні значення C_{max} та $AUC(0-t)$ становили, відповідно, 22,1 мкмоль/л і 78,2 мкмоль•год/л після 28 днів застосування препарату.

2239DR

Дослідження МПД у щурів

Щоденне пероральне введення препарату в дозі 500 або 300 мг/кг/добу протягом 1 або 2 днів призводило до передчасного умертвлення тварин через появу несприятливих ознак. У тварин, які померли, а також у тих, які вижили при застосуванні дози 300 мг/кг/добу, спостерігалось тимчасове зменшення маси тіла, підвищення рівня глюкози та пов'язане з цим підвищення рівня інсуліну, а також значні патологічні зміни у шлунково-кишковому тракті.

МПД протягом 2 днів становила 150 мг/кг/добу, хоча при цій дозі також спостерігалось тимчасове зменшення маси тіла і підвищення рівня глюкози та інсуліну

2374DR

7-денне дослідження МПД та пероральної токсичності у щурів

Тварини переносили капівасертиб у добових дозах 50, 100 та 150 мг/кг/добу протягом семи днів, при цьому спостерігалось зменшене споживання їжі та пов'язані з цим зміни маси тіла. При всіх дозах також спостерігалось підвищення рівня інсуліну, пов'язані з цим зміни рівня глюкози в крові та патологія в печінці (вакуолізація глікогену) і підшлунковій залозі (гіпертрофія/гіперплазія острівцевих клітин). Також були помітні патологічні зміни в нирках і пов'язані з цим зміни параметрів сечі. Зміни в яєчках спостерігалися при дозах 100 і 150 мг/кг/добу, але не при дозі 50 мг/кг/добу. З огляду на зміни в

13.06 2013

рівнях інсуліну та глюкози при найнижчій дозі, в цьому дослідженні не було встановлено дозу, яка не спричиняє помітного ефекту (NOEL).

2638AR

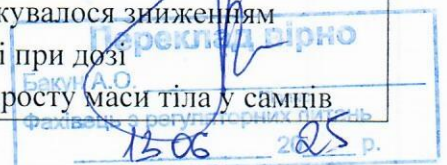
1-місячне дослідження пероральної токсичності у щурів з оцінкою відновлення

Щоденне введення капівасертибу у добовій дозі 100 мг/кг переносилося протягом 28 днів, але спостерігалася більша тяжкість та/або більша частота відхилень у самців порівняно із самицями. Спостерігалися зміни маси тіла, втрата приросту ваги (у самців) або зменшення приросту ваги (у самиць), що супроводжувалося зменшенням споживання їжі у самців. Підвищене виділення сечі спостерігалася у тварин обох статей і супроводжувалося збільшенням споживання води лише у самців, яким вводили високу дозу. Відзначалося порушення сигнального шляху інсуліну, що супроводжувалося підвищенням рівня глюкози в крові (у тварин обох статей) і підвищенням рівня інсуліну (що визначалося лише у самців), а також гістопатологічні зміни в печінці та підшлунковій залозі. Спостерігалися гістопатологічні зміни та/або зміни маси репродуктивних органів (ячок і передміхурової залози або матки та яєчників), а також вплив на кровотворну систему (зміни у вилочкової залозі, кістковому мозку, селезінці та лейкоцитах) і зміни в гіпофізі (у самців), щитоподібній залозі (у самців) і надниркових залозах (у тварин обох статей). Хоча більшість із цих змін були оборотними, зміни в яєчках і кістковому мозку не поверталися до вихідних значень по завершенні 28-денного періоду після припинення застосування препарату. При дозі 30 мг/кг/добу спостерігалися зміни у виділенні сечі (у тварин обох статей). Гістопатологічні зміни та зміни рівня глюкози в крові були подібні до тих, які спостерігалися при дозі 100 мг/кг/добу, але вони, як правило, були меншої тяжкості або спостерігалися з меншою частотою, ніж при дозі 100 мг/кг/добу, та не чинили впливу на репродуктивні органи або гіпофіз у самців і самиць. Хоча спостерігався один випадок поліурії при дозі 10 мг/кг/добу, це не вважалося побічною реакцією, тому дозу 10 мг/кг/добу було визнано дозою, що не спричиняє видимих небажаних ефектів (NOAEL).

527477

6-місячне дослідження пероральної токсичності у щурів

Пероральне введення капівасертибу щурам один раз на добу протягом 6 місяців у дозі 10, 30, 100 (самці) або 150 мг/кг/добу (самиці) загалом добре переносилося. Застосування досліджуваного препарату супроводжувалося зниженням приросту маси тіла та споживання їжі при дозі 100/150 мг/кг/добу та зниженням приросту маси тіла у самців



при дозі 30 мг/кг/добу. Клініко-патологічні зміни були помітні при дозі ≥ 30 мг/кг/добу, однак вони були більш поширеними та вираженими при дозі 100/150 мг/кг/добу і включали зміни в рівнях електролітів, глюкози, інсуліну та загального білка. При дозі ≥ 30 мг/кг/добу у самців спостерігалися мікроскопічні зміни в нирках, печінці, підшлунковій залозі, надниркових та щитоподібній залозах. При дозі 100/150 мг/кг/добу мікроскопічні зміни спостерігалися у виличковій залозі, кістковому мозку стегнових кісток і грудини у тварин обох статей, а у самців також у гіпофізі, яєчках і придатках яєчок. Враховуючи дані мікроскопічних досліджень, дозу NOAEL було встановлено на рівні 30 мг/кг/добу для самиць і 10 мг/кг/добу для самців.

1068DD

14-денне дослідження МПД та токсичності у собак

Результати оцінки МПД показали, що самці переносили три дози по 60 мг/кг/добу. Разова доза 90 мг/кг у самців виявилася непереносимою, і тварин було убито з міркувань гуманності після появи несприятливих клінічних ознак, зокрема блювання та відсутності апетиту. У самиць були переносимими три дози по 25 мг/кг/добу.

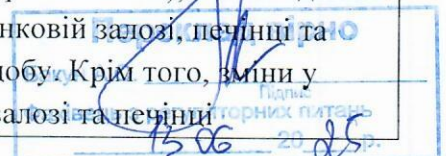
За всіма іншими параметрами не спостерігалось токсикологічно значущих змін, які б були пов'язані з лікуванням.

Після щоденного введення препарату в дозі 40 мг/кг/добу протягом п'яти днів і самці, і самиці собак були убиті з міркувань гуманності після появи несприятливих клінічних ознак і відсутності апетиту в самиць. Дози 15 і 30 мг/кг/добу протягом 14 днів були переносимими. До органів-мішеней, визначених після застосування капівасертибу, належать шлунково-кишковий тракт, кістковий мозок, виличкова залоза, лімфоїдна тканина, асоційована з кишечником (GALT), пахвові та/або мезентеріальні лімфатичні вузли. Дозу NOAEL було встановлено на рівні 15 мг/кг/добу.

1112AD

Одномісячне дослідження пероральної токсичності у собак з оцінкою відновлення

Пероральне введення капівасертибу собакам протягом одного місяця в дозах до 30 мг/кг/добу переносилося, але супроводжувалося зменшенням маси тіла та зниженням споживання їжі. Зміни в сигнальному шляху інсуліну спостерігалися при всіх дозах, а при дозі 30 мг/кг/добу відзначалося збільшення інтервалу QTcR. Гістопатологічні зміни спостерігалися у самців в органах репродуктивної системи (яєчках, придатках яєчок і передміхуровій залозі), щитоподібній залозі, надниркових залозах, підшлунковій залозі, печінці та виличковій залозі при дозі 30 мг/кг/добу. Крім того, зміни у щитоподібній залозі, підшлунковій залозі та печінці



спостерігалися у тварин, яким вводили дози 10 мг/кг/добу та 3 мг/кг/добу (лише зміни в печінці). Ефекти були оборотними: ураження передміхурової залози, щитоподібної залози, підшлункової залози, печінки та виличкової залози не спостерігалися наприкінці 4-тижневого періоду відновлення, хоча зміни все ще були присутні в яєчках і придатках яєчок. У цьому дослідженні доза NOAEL становила 3 мг/кг/добу.

527482

Дев'ятимісячне дослідження пероральної токсичності у собак

Пероральне введення капівасертибу собакам через шлунковий зонд один раз на добу протягом 9 місяців у дозах 0, 1,5, 5 або 15 мг/кг/добу супроводжувалося при дозі ≥ 5 мг/кг/добу мікроскопічними змінами в підшлунковій залозі (вакуолізація острівців Лангерганса), що корелювало з підвищенням рівнів глюкози та інсуліну, а при дозі 15 мг/кг/добу — високим рівнем глікозильованого гемоглобіну, мікроскопічними змінами в яєчках (дегенерація канальців) і придатків яєчок (продукти розпаду клітин), а також змінами маси яєчок (зменшення), придатків яєчок (зменшення), печінки (збільшення) та надниркових залоз (збільшення).

Доза 1,5 мг/кг/добу добре переносилася і в цьому дослідженні була встановлена як доза NOEL.

3) генотоксичність:
in vitro

2332BV

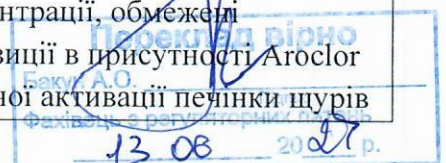
Тест на оборотні бактеріальні мутації

Капівасертиб не виявляв мутагенних властивостей у тесті на оборотні мутації з використанням 5 бактеріальних штамів (штами TA1535, TA1537, TA98 і TA100 палички мишачого тифу [Salmonella typhimurium LT2] та штам invA/pKM101 кишкової палички [E. coli WP2]) при тестуванні в діапазоні доз від 4,6 до 4100 мкг (від 0,0107 до 9,56 мкмоль) на чашку як у присутності, так і за відсутності Aroclor 1254-індукованої системи метаболічної активації печінки щурів (S9). Концентрації були обмежені токсичністю, про що свідчить зниження росту фонових бактеріальних газонів і зниження частоти спонтанних ревертантних колоній, які спостерігаються при концентрації 405 мкг (0,944 мкмоль) на чашку і вище для чотирьох штамів S. typhimurium, та при концентрації 1232 мкг (2,87 мкмоль) на чашку і вище для штаму E. coli як у присутності, так і за відсутності S9.

2333MV

Аналіз локуса тимідинкінази клітин лімфоми миші

Капівасертиб не виявляв мутагенних властивостей при аналізі локуса тимідинкінази клітин лімфоми миші L5178Y tk, коли у випробуванні застосовувалися концентрації, обмежені токсичністю, після 3-годинної експозиції в присутності Aroclor 1254-індукованої системи метаболічної активації печінки щурів



	<p>(S9), та після 3- та 24-годинної експозиції до капівасертибу за відсутності метаболічної активації.</p> <p>У присутності S9 концентрації капівасертибу, які оцінювалися для визначення частоти мутантів, становили від 0,10 до 0,45 ммоль/л після 3 годин експозиції. При жодній з аналізованих концентрацій преципітату не спостерігалось.</p> <p>Відносний загальний ріст (relative total growth — RTG) становив 20 % при найвищій із протестованих концентрацій. Значного збільшення частоти мутантів не спостерігалось.</p> <p>За відсутності S9 оцінювані концентрації становили від 0,10 до 0,45 ммоль/л після 3 годин експозиції та від 0,00031 до 0,005 ммоль/л після 24 годин експозиції. При жодній з аналізованих концентрацій преципітату не спостерігалось. RTG знижувався до 15 % і 6 % при найвищих досліджуваних концентраціях після 3 і 24 годин експозиції відповідно. Значного збільшення частоти мутантів не спостерігалось.</p>
<p>in vivo (включно з додатковою оцінкою токсикокінетики)</p>	<p><u>2718QR</u></p> <p><u>Мікроядерний тест у щурів</u></p> <p>Капівасертиб вводили самцям щурів лінії Wistar Han, розподілених на групи по 7 тварин. Тваринам у групах вводили дві дози по 0, 15, 75 та 150 мг/кг з інтервалом у 24 години та брали зразки для аналізу кісткового мозку через 24 години після введення другої дози. Дві пероральні дози по 150 мг/кг є максимальною переносимою дозою (МПД) у щурів (дослідження 2239DR). Оскільки значних статевих відмінностей у токсичності капівасертибу виявлено не було, використовували лише самців щурів.</p> <p>При найвищому рівні дози 150 мг/кг/добу ($P < 0,05$) та початковій кількості незрілих еритроцитів, що дорівнювала 2000, спостерігалось статистично значуще збільшення частоти утворення мікроядерних (МЯ) незрілих еритроцитів (НЕ) порівняно з контрольною інертною речовиною. Середня кількість становила 3,9 МЯ НЕ / 2000 НЕ, що дещо перевищує верхню межу природного процесу щодо значень для контрольної інертної речовини. Щоб уточнити результати, аналіз було розширено до загальної кількості 6000 НЕ, і статистичний аналіз показав, що значущість збільшення частоти утворення МЯ НЕ була вищою ($P < 0,01$). При дозах 15 і 75 мг/кг/добу не спостерігалось значного збільшення частоти утворення МЯ НЕ, тому дозу NOEL було встановлено на рівні 75 мг/кг/добу.</p> <p>Співвідношення НЕ:Е, виміряне у 1000 клітинах, було подібним між групою застосування активного препарату та контрольною групою, що вказує на відсутність токсичності для кісткового мозку, індукованої досліджуваним препаратом.</p> <p>Скельця з циклофосфамідом із попереднього дослідження де циклофосфамід застосовували в дозі 20 мг/кг, фарбували та маркували в дослідженні як скельця позитивного контролю. Як і</p>

Порядковий номер: 13 06 2015 р.

очікувалося, частота утворення МЯ НЕ на предметних скельцях від щурів, яким раніше вводили циклофосфамід, була значно більшою порівняно із застосуванням контрольної інертної речовини.

Було зроблено висновок, що два пероральні введення капівасертибу в дозі 150 мг/кг/добу збільшували частоту утворення мікроядерних незрілих еритроцитів у кістковому мозку щурів лінії Wistar Han.

8331243

Мікроядерний тест у щурів

Було проведено другий мікроядерний тест для більш точного визначення дози NOEL щодо мікроядерної індукції. Кількість мікроядер збільшувалася при дозі 150 мг/кг/добу, але цього ефекту не спостерігалось при меншій дозі — 75 мг/кг/добу. Тому в цьому поточному дослідженні оцінювали діапазон доз від 75 до 150 мг/кг/добу. Капівасертиб вводили самцям щурів лінії Wistar Han, розподілених на групи по 7 тварин. Тваринам у групах вводили дві дози по 0, 100, 125 та 150 мг/кг з інтервалом у 24 години та брали зразки для аналізу кісткового мозку через 24 години після введення другої дози.

У групах самців щурів, яким вводили капівасертиб, спостерігалися відсоткові значення незрілих еритроцитів (%НЕ) (оцінювані щонайменше у 500 клітинах), які були подібні до контрольних значень і не виходили за межі прийнятного діапазону. Не було жодних ознак токсичності досліджуваного препарату для кісткового мозку. Групові середні значення частоти утворення МЯ НЕ в усіх дозових групах були подібними та незначно більшими ($p \leq 0,05$), ніж ті, що спостерігалися в паралельних контрольних групах. Індивідуальні показники частоти утворення МЯ НЕ в усіх тварин, яким вводили препарат у дозі 100 мг/кг/добу, узгоджувалися з архівними даними щодо розподілу контрольної інертної речовини та були подібними до показників частоти, які спостерігалися в паралельних контрольних групах. У дозових групах 125 і 150 мг/кг/добу у кількох тварин відзначалися дещо підвищені значення МЯ НЕ порівняно з паралельними контрольними групами, хоча в жодному випадку значення МЯ НЕ не перевищувало верхню межу діапазону архівних даних щодо контрольної інертної речовини. Таким чином, виявлене незначне дозозалежне збільшення частоти утворення МЯ НЕ (лінійна тенденція) не було статистично значущим. У решти тварин у кожній із цих дозових груп виявлялися значення МЯ НЕ, які цілком узгоджувалися з архівними даними щодо розподілу контрольної



інертної речовини. Загалом ці дані не відповідали критеріям позитивної відповіді.

Як і очікувалося, частота утворення МЯ НЕ в групах, де застосовували циклофосфамід як позитивний контроль, була значно більшою порівняно з контрольними значеннями. Було зроблено висновок, що капівасертиб не індукує біологічно значущого збільшення частоти утворення мікроядерних незрілих еритроцитів у кістковому мозку самців щурів лінії Han Wistar при дворазовому пероральному введенні (з інтервалом у 24 години) в дозах до 150 мг/кг/добу (за застосованих експериментальних умов).

На основі результатів двох мікроядерних тестів у щурів *in vivo* було зроблено висновок, що оскільки доза 150 мг/кг/добу сприяє утворенню мікроядер (дослідження 2718QR), загальна доза NOEL щодо утворення МЯ у щурів становить 125 мг/кг/добу.

2759KV

Мічення кінетохором предметних скелець із мікроядерного тесту у щурів

Було проведено дослідження з метою з'ясування, чи було збільшення кількості МЯ НЕ в кістковому мозку щурів, які отримували капівасертиб у дозі 150 мг/кг/добу в дослідженні 2718QR, наслідком розриву хромосом або втрати хромосом (аневгенність). Предметні скельця, підготовлені в дослідженні 2718QR, мітили за допомогою маркерних антикінетохор антитіл для визначення частки мікроядер, що містять кінетохори.

Наявність кінетохора в мікроядрі свідчить про те, що воно містить цільну хромосому, а мікроядро утворилося в результаті аневгенічного процесу. Було зроблено висновок, що більшість мікроядер (86 %), індукованих у кістковому мозку щурів, яким вводили капівасертиб, містили кінетохорний сигнал, отже, капівасертиб має аневгенічний механізм дії.

3274BR

Аналіз ДНК-комет

Капівасертиб вводили самцям щурів лінії Wistar Han, розподілених на групи по 7 тварин, які на момент застосування препарату досягли 10-тижневого віку. Тваринам у групах перорально вводили 2 дози по 0,75 та 150 мг/кг з інтервалом у 21 годину та брали зразки для аналізу печінки через 3 години після введення другої дози. Вибрані дози були тими, що використовувалися для мікроядерного тесту у щурів, в якому спостерігалось підвищення частоти утворення мікроядер при дозі 150 мг/кг/добу (2718QR). Щурам у контрольній групі вводили інертну речовину — воду, що містить 0,5 % розчин (мас./об.) гідроксипропілметилцелюлози. Найвищою з вибраних доз була максимальна переносима доза (дослідження 2239DR). Використовували лише самців щурів, оскільки не було даних, які вказували б на суттєві статеві відмінності в токсичності



	<p>капівасертибу, а також з огляду на те, що самців використовували для мікроядерних тестів кісткового мозку. Групі з 3 щурів перорально ввели разову дозу метилнітрозосечовини (МНС), яку використовували як позитивний контроль кінцевої точки кометного аналізу, в дозі 17 мг/кг за 3 години до умиртвлення.</p> <p>Невелике відсоткове збільшення інтенсивності хвоста комети (%IX) після двох пероральних доз капівасертибу порівняно з контрольною речовиною не вважалося біологічно значущим. Невелике відсоткове збільшення інтенсивності хвоста (%IX) порівняно з контрольною речовиною спостерігалось при використанні середнього групового значення. Однак середні зведені статистичні дані щодо натурального логарифма для кожної групи становлять -2,66, -2,65 і -2,76, що дорівнює середній інтенсивності хвоста 0,07 %, 0,07 % і 0,06 % для груп 1–3 відповідно. Таки чином, зміни у %IX не вважаються біологічно значущими. Частота утворення клітинних ядер, що не піддаються виявленню (non-detectable cell nuclei — NDCN), була подібною в контрольній групі та в групах застосування капівасертибу. Як і очікувалося, частота %IX у щурів, яким вводили МНС, була явно вищою порівняно з контрольною речовиною. Було зроблено висновок, що капівасертиб не індукує підвищеного пошкодження ДНК у печінці щурів лінії Wistar Han при пероральному введенні двох доз, що не перевищують МПД, яка становить 150 мг/кг.</p>
4) Канцерогенність:	Н/З
Довгострокові дослідження	Н/З
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Н/З
Додаткові дослідження	Н/З
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Н/З
Ембріотоксичність	<p>496879</p> <p>Ембріофетальний розвиток і пре- та постнатальні дослідження на щурах</p> <p>У 1-й фазі дослідження введення препарату з 2-го по 16-й день вагітності в дозах 10, 30 і 150 мг/кг/добу супроводжувалося зниженням приросту маси тіла та споживання їжі протягом періоду застосування препарату та після його завершення. На 16-й день вагітності спостерігалось підвищення рівня глюкози в</p>

Підписано вірно
 13.06.2017

	<p>материнській крові при всіх дозах. Застосування препарату в дозі 150 мг/кг/добу також супроводжувалося збільшенням частоти незначних вісцеральних варіацій у плода, збільшенням постімплантаційних втрат, що проявлялося у збільшенні частоти випадків ранньої смерті ембріонів разом зі зменшенням маси матки та плода.</p> <p>У 2-й фазі дослідження застосування препарату з 6-го дня вагітності до принаймні 6-го дня лактації в дозі 150 мг/кг/добу супроводжувалося зниженням приросту маси тіла та зменшенням споживання їжі під час вагітності та на початку періоду лактації разом із підвищенням рівня глюкози в материнській крові в останній день застосування препарату. Подібний вплив на приріст маси тіла та споживання їжі спостерігався у тварин, яким уводили препарат у дозі 10 мг/кг/добу лише на початку періоду лактації. Крім того, при дозі 150 мг/кг/добу було очевидним зменшення кількості дитинчат у посліді та маси тіла дитинчат. При жодній із досліджуваних доз у дитинчат не виявлялося вад розвитку, які би вважалися пов'язаними із застосуванням капівасертибу.</p> <p>У підсумку слід зазначити, що введення капівасертибу раз на добу з 2-го по 16-й день вагітності або з 6-го дня вагітності до принаймні 6-го дня лактації в дозах до 150 мг/кг/добу включно супроводжувалося у матері зниженням приросту маси тіла, зменшенням споживання їжі та підвищенням рівня глюкози в крові. Крім того, застосування препарату в дозі 150 мг/кг/добу від 2-го до 16-го дня вагітності супроводжувалося зниженням ембріофетальної виживаності та зменшенням маси матки та плода. Застосування препарату в дозі 150 мг/кг/добу від 6-го дня вагітності до принаймні 6-го дня лактації також супроводжувалося зменшенням маси дитинчат та їхньої кількості у посліді.</p> <p>На основі результатів цього дослідження, коли капівасертиб застосовували з 2-го по 16-й день вагітності, дозу NOAEL для материнського організму та NOEL для ембріофетального розвитку було встановлено на рівні 30 мг/кг/добу. Коли капівасертиб застосовували з 6-го дня вагітності до принаймні 6-го дня лактації, дозу NOAEL для материнського організму та дозу NOEL для репродуктивної функції було встановлено на рівні 10 мг/кг/добу.</p>
Пренатальна і постнатальна токсичність	Н/З
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Н/З

Переклад вірно
 Бакун А.С. Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 13.06.2015 р.

6) Місцева переносимість	Н/З
7) Додаткові дослідження токсичності:	
Антигенність (утворення антитіл)	Н/З
Імунотоксичність	Н/З
Дослідження механізмів дії	Н/З
Лікарська залежність	Н/З
Токсичність метаболітів	Н/З
Токсичність домішок	Н/З
Інше	<p>20065496</p> <p>Фототоксичний потенціал</p> <p>Було проведено дослідження in vitro для оцінки фототоксичного потенціалу капівасертибу у фібробластах мишей лінії Balb/c 3T3 за допомогою аналізу поглинання нейтрального червоного. Клітини піддавалися впливу УФА на рівні 5 Дж/см² та УФВ на рівні 19,4–20 мДж/см². При тестуванні в концентраціях до 100 мкг/мл капівасертиб не виявляв цитотоксичних властивостей ні за відсутності, ні в присутності УФ-опромінення під час двох незалежних тестів. Усі критерії виживаності клітин згідно з рекомендаціями ОЕСР 432 та критерії оптичної щільності (OD540) задовольнялися в усіх аналізах, а результати оцінки прометазину (позитивний контроль) були прийнятними. У підсумку слід зазначити, що капівасертиб не демонстрував фототоксичного потенціалу за умов цього аналізу.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Доклінічний токсикологічний профіль вважається прийнятним для застосування капівасертибу в комбінації з фулвестрантом для лікування дорослих пацієнтів із позитивним за рецепторами гормонів (HR), негативним за рецепторами людського епідермального фактора росту 2 типу (HER2) (визначається як ІНС 0 чи 1+, або ІНС 2+/ISH-) місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози після рецидиву чи прогресування захворювання під час або після ендокринної терапії.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>/підпис/</p> <hr/> <p>(підпис) <i>ЕЛІЗАБЕТ ЕНН МАРТИН (ELIZABETH ANNE MARTIN)</i></p> <hr/> <p>(ПІБ)</p>



Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials
during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Truqap (International non-propriety name Capivasertib)
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca AB Gartunavagen, 152 57 Sodertalje, Sweden (Manufacture, QC testing, packing (primary and secondary), batch release)
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance. (Medicinal product is centrally authorized by the EMA (item 9 of section V of the Procedure MoH Ukraine Order № 460 of 23.07.2015 (as amended)) with available the EMA public assessment report for medicinal product).
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291)
6. Phase of clinical trial	Phase III
7. Period of clinical trial	From 16th April 2020 till 27th February 2023 (CSR primary analysis published, follow-up is ongoing for OS) (Global cohort).
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, China, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Japan, Mexico, Netherlands, Peru, Philippines, Poland, Russian Federation, South Korea, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Thailand, United Kingdom, United States of America.

9. Number of trial subjects	<p>Planned: approximately 930 patients (350 in each treatment arm).</p> <p>Actual: 708 (Global cohort). (China cohort n=134, including 24 CN patients in the Global cohort).</p>
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p>Primary objective: To compare the effect of capivasertib + fulvestrant relative to placebo + fulvestrant by assessment of PFS in the overall population and in the PIK3CA/AKT/PTEN-altered subgroup.</p> <p>Secondary objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To compare the effect of capivasertib + fulvestrant relative to placebo + fulvestrant by assessment of OS, PFS2, ORR, DoR and CBR in the overall population and in the PIK3CA/AKT/PTEN-altered subgroup. • To assess the safety and tolerability of capivasertib + fulvestrant as compared to placebo + fulvestrant in the overall population and in the PIK3CA/AKT/PTEN-altered subgroup. • To evaluate the PK of capivasertib when given in combination with fulvestrant. • To assess the impact of capivasertib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant on patients' disease-related symptoms, function and HRQoL in the overall population and in the PIK3CA/AKT/PTEN-altered subgroup where applicable. • To compare the effect of capivasertib + fulvestrant relative to placebo + fulvestrant by assessment of time to definitive deterioration of ECOG performance status from baseline in the overall population and in the PIK3CA/AKT/PTEN-altered subgroup.
11. Clinical trial design	<p>Phase III double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomised study assessing the efficacy and safety of capivasertib+ fulvestrant versus placebo+ fulvestrant for the treatment of patients with locally advanced (inoperable) or metastatic HR+/HER2- breast cancer following recurrence or progression on or after AI therapy.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Patients with locally advanced (inoperable) or metastatic HR+, HER2- breast cancer following recurrence/ progression on or after treatment with an aromatase inhibitor with or without a CDK4/6 inhibitor.</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>Capivasertib/placebo was administered orally twice daily on an intermittent dosing schedule with treatment on Days 1 to 4 each week of a 28-day treatment cycle. The starting dose was 400 mg twice daily (BD) (4 days on and 3 days off).</p>

	<p>Capivasertib/placebo dose reductions were permitted: the initial dose reduction could be to 320 mg BD and the second dose reduction could be to 200 mg BD.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>Fulvestrant was administered as 2 × 5 mL intramuscular injections (250 mg/5 mL = 500 mg in total) on Day 1 of Weeks 1 and 3 of Cycle 1, and then on Day 1, Week 1 of each cycle thereafter. Dose reductions for fulvestrant were not allowed.</p>
15. Concomitant therapy	<p>The following therapies were allowed during study participation, as applicable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No prophylactic anti-emetic therapy was planned for capivasertib/placebo but standard anti-emetic therapy including a 5-hydroxytryptamine(5-HT₃)-antagonist could be given as needed on a prophylactic and treatment basis in compliance with the standards of the centre's local policy. • Anti-diarrhoeal therapy for symptomatic treatment of diarrhoea, as indicated in the toxicity management guideline • Erythropoietin: patients already receiving erythropoietin at the time of screening for the study could continue it providing they had been receiving it for more than 1 month at the time study treatment was started. Prophylactic erythropoietin was not to be started during Cycle 1 of the study but could be started during or after Cycle 2. • Blood transfusions were allowed at any time during the study. • Patients could receive bisphosphonate or denosumab therapy for the treatment of bone metastases; however, these agents had to be started prior to randomisation. Modification of the pre-study bisphosphonate or denosumab treatment regimen for bone metastasis required the approval of the sponsor or study physician. • Patients could take corticosteroids; however, electrolyte and/or glucose levels were to be monitored carefully due to the potential for corticosteroid-related metabolic disturbance. • Patients who needed to begin anti-coagulant therapy while receiving study treatment could be treated, at the discretion of the investigator, with LMWH. The LMWH was to be temporarily discontinued 12 to 24 hours prior to each injection of fulvestrant and then

16. Criteria for evaluation efficacy	Assessment of PFS in the overall and the PIK3CA/AKT1/PTEN-altered populations.
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability was evaluated in terms of AEs/SAEs, vital signs, clinical chemistry/haematology/glucose metabolism parameters, and ECG parameters.
18. Statistical methods	<p>The Full Analysis Set (FAS) will be used as the primary population for reporting efficacy data and to summarise baseline characteristics. This comprises all patients randomised into the study, excluding patients randomised in China after the global cohort last patient first visit (LPFV), and will be analysed according to randomised treatment regardless of the treatment received (intention-to-treat [ITT] principle). Any important deviations from randomised treatment will be listed and considered when interpreting the efficacy data.</p> <p>The Safety Analysis Set will be used as the primary population for reporting safety data. This comprises all patients included in the FAS, who received at least 1 dose of study drug (fulvestrant, capivasertib, placebo) and will be analysed according to the treatment received. If a patient receives at least 1 dose of capivasertib they will be summarised in the capivasertib arm for safety summaries.</p> <p>The primary objective of this study is to assess the efficacy of capivasertib +fulvestrant vs placebo + fulvestrant by assessment of PFS; the dual primary endpoints are PFS in the overall population and PFS in the PIK3CA/AKT1/PTEN-altered population. This will be analysed using a stratified log-rank test adjusting for the stratification factors. From the stratified Cox proportional hazards model (ties = Efron), the hazard ratio (HR) (capivasertib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant) together with its corresponding 95% CI (calculated using a profile likelihood approach) will be presented. An HR <1 will favour capivasertib + fulvestrant.</p> <p>The key secondary endpoints are OS and objective response rate (ORR) in the overall and the PIK3CA/AKT1/PTEN-altered populations. OS will be assessed as described above for the primary endpoint. ORR will be presented with two-sided 95% CIs using the Clopper-Pearson method (Clopper and Pearson 1934).</p> <p>To preserve the overall type 1 error (familywise error rate) in the strong sense, a multiple testing procedure (MTP) including the primary and secondary endpoints will be implemented. The PFS Analysis (primary) will take place after PFS reaches approximately 77% maturity in both the overall and the PIK3CA/AKT1/PTEN-altered populations. The OS Interim Analysis is expected to occur when</p>

	<p>approximately 394 OS events have been observed in the overall population (80% information fraction) and the PIK3CA/AKT1/PTEN-altered population has reached similar maturity. The OS Final Analysis will take place when the approximately 70% maturity has been observed in both the overall and the PIK3CA/AKT1/PTEN-altered populations.</p> <p>Safety and tolerability data will be summarised using appropriate descriptive statistics.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>The CAPItello-291 study recruited a population that reflected the target population. In the Overall Population, the 2 treatment arms were broadly balanced for the demographic characteristics assessed; 99.0% patients were female, 57.5% were White, and 26.7% were Asian. Median age was 58.0 years, with 44.6% of patients in the age group ≥ 50 and < 65 years.</p>
20. Efficacy results	<p>The CAPItello-291 study met both dual primary endpoints. Treatment with capivasertib + fulvestrant resulted in a clinically meaningful and statistically significant improvement in Investigator-assessed PFS by RECIST v1.1 compared with placebo + fulvestrant, in both the Overall Population and the Altered Population.</p> <p>At DCO1, in the Overall Population, PFS events had been reported for 72.7% of patients in the capivasertib + fulvestrant arm, and 83.0% of patients in the placebo + fulvestrant arm. In the Altered Population, PFS events had been reported for 78.1% of patients in the capivasertib + fulvestrant arm, and 85.8% of patients in the placebo + fulvestrant arm. Results for PFS are summarised as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the Overall Population, a 40% reduction in the risk of progression in favour of capivasertib + fulvestrant was observed (HR: 0.60; 95% CI: 0.51 – 0.71; $p < 0.001$). The median PFS was 7.2 months in the capivasertib + fulvestrant arm compared with 3.6 months in the placebo + fulvestrant arm. • In the Altered Population, a 50% reduction in the risk of progression in favour of capivasertib + fulvestrant was observed (HR: 0.50; 95% CI: 0.38 – 0.65; $p < 0.001$). The median PFS was 7.3 months in the capivasertib + fulvestrant arm compared with 3.1 months in the placebo + fulvestrant arm. <p>The Kaplan-Meier curves diverged from the time of the first tumour assessment (8 weeks) onwards, showing a higher probability of PFS in the capivasertib + fulvestrant arm compared to the placebo + fulvestrant arm.</p>
21. Safety results	<p>The safety data from the CAPItello-291 study, supported by pooled safety data from relevant studies of capivasertib,</p>

resumed 12 to 24 hours later (depending on the particular LMWH used). There was an increased risk of haemorrhage in these patients and the investigator was to decide whether that risk would be outweighed by the possible benefits of continued treatment. It was advised to apply direct pressure to the injection site in these patients.

- Patients receiving antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid, ticlopidine, clopidogrel, etc) may have been at increased risk of bleeding from intramuscular injection. The investigator was to decide whether that risk was outweighed by the possible benefits of continued treatment. It was advised to apply direct pressure to the injection site in these patients.
- Supportive care and other medication, which was considered necessary for the patient's safety and wellbeing, may have been given at the discretion of the investigator and recorded in the appropriate sections of the eCRF.
- Luteinising-hormone releasing hormone agonist: Pre- or peri-menopausal patients were to have commenced concomitant treatment with LHRH agonist prior to or on Cycle 1, Day 1 and had to be willing to continue LHRH agonist treatment for the duration of the study. Male patients could receive concomitant LHRH agonist if deemed appropriate by the investigator.
- Authorised/approved COVID-19 vaccines could be given to patients enrolled in CAPItello-291, following local prescribing information and policies when considering if vaccination against COVID-19 was appropriate for the patients participating in the study. Investigators were to apply their discretion assessing the risk benefit of COVID-19 vaccines for participants in clinical trials. The administration of any vaccine and any potential AEs had to be documented in the eCRF.
- Other concomitant medication could be given as medically indicated. Details (including doses, frequency, route and start and stop dates) of the concomitant medication given had to be recorded in the patient's medical records and the eCRF.

Most patients (97.3%) took at least one allowed concomitant medication during the study.

	<p>demonstrate that capivasertib in combination with fulvestrant has an acceptable safety and tolerability profile in the intended patient population.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<p>The totality of the data indicate that capivasertib in combination with fulvestrant has an overall positive benefit-risk profile for the treatment of patients with HR+, HER2-locally advanced or metastatic breast cancer following recurrence or progression on or after an endocrine-based regimen.</p> <p>The treatment effect was not confined to the PIK3CA/AKT1/PTEN Altered Population, which is supported by non-clinical data, and was consistent in all clinically relevant subgroups. In particular, consistent benefit was seen in patients who did not receive a prior CDK4/6 inhibitor (as they were not considered suitable by the treating physician, or did not have access) and patients who received prior treatment with CDK4/6 inhibitors.</p> <p>The overall safety profile of capivasertib + fulvestrant in CAPItello-291 appears consistent with the known profile of the combination, specifically with respect to the common AEs associated with agents targeting the PI3K/AKT/PTEN pathway. The majority of events were low grade, and toxicities were generally managed with dose modifications and/or using supportive therapy. The discontinuation rate for AEs was relatively low.</p> <p>Capivasertib + fulvestrant is considered an important addition to the armamentarium of treatment options for patients who have received prior endocrine-therapy for advanced disease, which may have included a CDK4/6 inhibitor where indicated/available.</p> <p>Therefore, AstraZeneca considers that the data from CAPItello-291 support the proposed indication, 'Capivasertib is indicated in combination with fulvestrant for the treatment of adult patients with HR-positive, HER2-negative (defined as IHC 0 or 1+, or IHC 2+/ISH-) locally advanced or metastatic breast cancer following recurrence or progression on or after an endocrine-based regimen'.</p>
<p>Applicant (registration certificate holder)</p>	<p><i>Gail Schivon</i></p> <p>(signature)</p> <p>GAIL SCHIVON</p> <p>(full name) GLOBAL CLINICAL HEAD CAPIVASERTIB</p> <p>19-03-2025</p>

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу VI)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Трукап (Tucap) (міжнародна непатентована назва — капівасертиб)
2. Заявник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje Sweden)
3. Виробник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) Гартунаваген, 152 57 Содертал'є, Швеція (Gartunavagen, 152 57 Sodertalje, Sweden) <i>(Виробництво, контроль якості, пакування (первинне та вторинне), випуск серій продукції)</i>
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина. (Лікарський засіб реєструється Європейським агентством з лікарських засобів [EMA] за централізованою процедурою (п. 9 розділу V Порядку згідно з наказом МОЗ України № 460 від 23.07.2015 (зі змінами) з доступним публічним звітом ЕМА про оцінку лікарського засобу)).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване дослідження фази III з оцінки ефективності та безпеки комбінації капівасертиб + фулвестрант у порівнянні з комбінацією плацебо + фулвестрант при лікуванні місцево поширеного (неоперабельного) або метастатичного раку молочної залози, позитивного за рецепторами гормонів, негативного за рецепторами епідермального фактора росту людини 2-го типу (HR+/HER2-), після рецидиву або прогресування захворювання під час або після терапії інгібітором ароматази (дослідження CAPItello-291)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 16 квітня 2020 р. до 27 лютого 2023 р. (опубліковано первинний аналіз

Переклад вірно
Бакун А.О.
Факсівель з регуляторних досліджень
13.08 2023 р.

	[ЗКД], триває період спостереження для оцінки загальної виживаності [ЗВ]) (у глобальній когорті).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Австрія, Бельгія, Бразилія, Канада, Китай, Чеська Республіка, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Мексика, Нідерланди, Перу, Філіппіни, Польща, Російська Федерація, Південна Корея, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Тайвань, Таїланд, Великобританія, Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: приблизно 930 пацієнтів (по 350 у кожній групі лікування). Фактична: 708 (глобальна когорта). (Китайська когорта n = 134, зокрема 24 китайські пацієнти у глобальній когорті).
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <p>Порівняти ефекти комбінацій капівасертиб + фулвестрант та плацебо + фулвестрант шляхом оцінки виживаності без прогресії (ВБП) у загальній досліджуваній популяції та в підгрупі з альтераціями в генах РІКЗСА/АКТ/РТЕН.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти ефекти комбінацій капівасертиб + фулвестрант та плацебо + фулвестрант шляхом оцінки ЗВ, ВБП2, частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ), тривалості відповіді (ТВ) та показника клінічної користі (ПКК) у загальній популяції та в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ/РТЕН. • Оцінити безпечність і переносимість комбінації капівасертиб + фулвестрант у порівнянні з комбінацією плацебо + фулвестрант у загальній популяції та в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ/РТЕН. • Оцінити фармакокінетику (ФК) капівасертибу при його застосуванні в комбінації з фулвестрантом. • Оцінити вплив комбінації капівасертиб + фулвестрант порівняно з комбінацією плацебо + фулвестрант на пов'язані з хворобою симптоми, функціонування та якість життя пацієнтів у загальній популяції та в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ/РТЕН, якщо це доцільно. • Порівняти ефекти комбінацій капівасертиб + фулвестрант та плацебо + фулвестрант шляхом оцінки часу до явного погіршення функціонального стану за шкалою Європейської об'єднаної оцінки стану пацієнтів (ЕОС) порівняно з вихідним показником у загальній популяції та в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ/РТЕН.


	популяції та в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ/РТЕН.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження фази III в паралельних групах, у якому оцінюються ефективність і безпеку комбінації капівасертиб + фулвестрант у порівнянні з комбінацією плацебо + фулвестрант при лікуванні пацієнтів із місцево поширеним (неоперабельним) або метастатичним HR+/HER2- раком молочної залози після рецидиву чи прогресування захворювання під час або після терапії інгібітором ароматази (ІА).
12. Основні критерії включення	Пацієнти з місцево поширеним (неоперабельним) або метастатичним HR+, HER2- раком молочної залози після рецидиву/прогресування під час або після лікування інгібітором ароматази із застосуванням інгібітора CDK4/6 або без нього.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Капівасертиб/плацебо вводили перорально двічі на добу за переривчастою схемою: прийом препарату з 1-го по 4-й день кожного тижня протягом 28-денного циклу лікування. Початкова доза становила 400 мг два рази на добу (2 р/д) (4 дні прийому та 3 дні перерви). Допускалося зменшення дози капівасертибу/плацебо: перший раз дозу можна було зменшити до 320 мг 2 р/д, а другий раз — до 200 мг 2 р/д.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Фулвестрант вводили у вигляді 2 внутрішньом'язових ін'єкцій по 5 мл (250 мг/5 мл = загалом 500 мг) у 1-й день 1-го та 3-го тижнів циклу 1, а потім у 1-й день 1-го тижня кожного наступного циклу. Зменшення дози фулвестранту не допускалося.
15. Супутня терапія	Залежно від обставин, під час участі в дослідженні дозволялися такі види терапії: <ul style="list-style-type: none"> • Профілактична протиблювотна терапія при застосуванні капівасертибу/плацебо не планувалася, але за потреби могли з профілактичною та терапевтичною метою призначатися стандартні протиблювотні засоби, зокрема антагоністи 5-гідрокситриптамину (5-HT3), відповідно до місцевих стандартів і правил дослідницького центру. • Протидіарейна терапія для симптоматичного лікування діареї, як зазначено в настанові з контролю проявів токсичності. • Еритропоетин: пацієнти, які вже отримували еритропоетин на момент скринінгу, могли продовжувати

Переклад вірно
 Бакун А.О.
 Фахівець з регуляторних питань

прийом препарату за умови, що вони приймали його довше 1 місяця на момент початку досліджуваного лікування. Профілактичний прийом еритропоєтину не можна було розпочинати під час 1-го циклу лікування в межах дослідження, але можна було розпочати під час або після 2-го циклу.

- Переливання крові допускалося в будь-який час протягом дослідження.
- Пацієнти могли отримувати терапію бісфосфонатом або деносумабом для лікування метастазів у кістках; однак прийом цих препаратів мав бути розпочатий до рандомізації. Зміна схеми лікування метастазів у кістках бісфосфонатом або деносумабом перед початком дослідження вимагала схвалення спонсора або лікаря-дослідника.
- Пацієнти могли приймати кортикостероїди; однак потрібно було ретельно контролювати рівні електролітів та/або глюкози з огляду на можливість метаболічних порушень, пов'язаних із застосуванням кортикостероїдів.
- Пацієнти, яким необхідно було розпочати антикоагулянтну терапію під час прийому досліджуваного препарату, могли, на розсуд дослідника, приймати низькомолекулярний гепарин (НМГ). Прийом НМГ потрібно було тимчасово припинити за 12–24 години до кожної ін'єкції фулвестранту, а потім відновити через 12–24 години (залежно від того, який саме НМГ використовувався). У таких пацієнтів був підвищений ризик кровотечі, тому дослідник мав вирішити, чи потенційна користь від продовження лікування переважає цей ризик. Таким пацієнтам рекомендувалося здійснювати прямий тиск на місце ін'єкції.
- У пацієнтів, які отримували антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилову кислоту, тиклопідин, клопідогрель тощо), міг бути підвищений ризик кровотечі при виконанні внутрішньом'язової ін'єкції. Дослідник мав вирішити, чи потенційна користь від продовження лікування переважає цей ризик. Таким пацієнтам рекомендувалося здійснювати прямий тиск на місце ін'єкції.
- Підтримувальна терапія та інші лікарські засоби, які вважалися необхідними для безпеки та

Підпис
13.06.2025

	<p>добробуту пацієнта, могли бути призначені на розсуд дослідника та зареєстровані у відповідних розділах електронної індивідуальної реєстраційної форми (eRF).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Агоніст лютетінізуючого гормону — рилізінг-гормону. Пацієнтки в періоді пре- або перименопаузи мали розпочати супутнє застосування агоніста ЛГРГ у 1-й день 1-го циклу або раніше та бути готовими продовжувати його прийом протягом усього дослідження. Пацієнти чоловічої статі могли отримувати супутню терапію агоністами ЛГРГ, якщо дослідник вважав це доцільним. • Зареєстровані/схвалені вакцини проти COVID-19 можна було застосовувати пацієнтам, включеним у дослідження CAPItello-291, дотримуючись місцевих інструкцій із застосування та правил під час розгляду питання про доцільність вакцинації проти COVID-19 для пацієнтів, які беруть участь у дослідженні. Дослідники мали на власний розсуд оцінювати ризики та користь вакцинації проти COVID-19 для учасників клінічних випробувань. Застосування будь-якої вакцини та будь-які потенційні побічні реакції (ПР) мали бути задокументовані в eRF. • Інші супутні лікарські засоби можна було призначати за медичними показаннями. Докладні дані про супутній препарат (доза, періодичність прийому, шлях введення, дати початку та припинення прийому) мали бути занесені до медичної карти пацієнта та до eRF. <p>Більшість пацієнтів (97,3 %) під час дослідження приймали принаймні один дозволений супутній препарат.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ВБП у загальній популяції та в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ1/РТЕН.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість оцінювали в контексті ПР/серйозних побічних реакцій (СПР), основних фізіологічних показників, біохімічного та загального аналізів крові, метаболізму глюкози та показників ЕКГ.
18. Статистичні методи	<p>Популяція для повного аналізу (ІПА) буде використовуватися як основна популяція для реєстрації даних щодо ефективності та визначення характеристик на вихідному рівні. Ця популяція складається з усіх рандомізованих учасників дослідження, за винятком</p> <p style="text-align: right;">  </p>

пацієнтів, рандомізованих у Китаї після першого візиту останнього пацієнта (ПВОП) у глобальній когорті, та буде аналізуватися відповідно до лікування, призначеного шляхом рандомізації, незалежно від фактично отриманого препарату (за принципом аналізу всіх пацієнтів, яким було призначено лікування [intention-to-treat — ІТТ]). Будь-які серйозні відхилення від лікування, призначеного шляхом рандомізації, будуть зареєстровані та враховані під час інтерпретації даних щодо безпеки.

Вибірка пацієнтів для аналізу безпеки буде використовуватися як основна популяція для реєстрації даних щодо безпеки. Вона складається з усіх пацієнтів, включених до ППА, які отримали хоча б 1 дозу досліджуваного препарату (фулвестранту, капівасертибу, плацебо), та буде аналізуватися відповідно до отриманого препарату. Якщо пацієнт отримав хоча б 1 дозу капівасертибу, для аналізу даних щодо безпеки його буде віднесено до групи капівасертибу.

Основна мета цього дослідження полягає в тому, щоб оцінити ефективність комбінації капівасертиб + фулвестрант у порівнянні з комбінацією плацебо + фулвестрант шляхом оцінки ВБП; подвійними первинними кінцевими точками є ВБП у загальній популяції та ВБП у підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ1/РТЕН. Аналіз буде проводитися за допомогою стратифікованого логрангового критерію з поправкою на фактори стратифікації. На основі стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса (метод Ефрона для обробки збігів) буде представлено відношення ризиків (ВР) (капівасертиб + фулвестрант у порівнянні з плацебо + фулвестрант) разом із відповідним 95% довірчим інтервалом (ДІ) (розрахованим за допомогою методу розподілу ймовірностей). ВР < 1 буде свідчити на користь комбінації капівасертиб + фулвестрант.

Основними вторинними кінцевими точками є ЗВ та частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) у загальній популяції та в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ1/РТЕН. ЗВ буде оцінюватись, як описано вище для первинної кінцевої точки. ЧОВ буде представлено із двосторонніми 95% ДІ за допомогою методу Клоппера – Пірсона (Storer and Pearson 1934).

Для жорсткого контролю загальної помилки 1-го типу (групової ймовірності помилки) буде реалізовано

Генерал Вірно
Векун А.О.
13.06.2025 р.

	<p>процедуру множинної перевірки (ПМП), включно з первинними та вторинними кінцевими точками. Аналіз ВБП (первинний) буде проведено після того, як зрілість даних щодо ВБП досягне приблизно 77 % як у загальній популяції, так і в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ1/РТЕН. Очікується, що проміжний аналіз ЗВ буде проведено, коли в загальній популяції відбудеться приблизно 394 явища ЗВ (частка інформації — 80 %), а дані в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ1/РТЕН досягнуть аналогічної зрілості. Заключний аналіз ЗВ буде проведено, коли зрілість даних становитиме приблизно 70 % як у загальній популяції, так і в підгрупі з альтераціями РІКЗСА/АКТ1/РТЕН.</p> <p>Дані щодо безпеки та переносимості будуть узагальнені за допомогою відповідної описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>У дослідження CAPitello-291 набирали пацієнтів, які відображали цільову популяцію. У загальній популяції 2 групи лікування були цілком збалансовані за оцінюваними демографічними характеристиками; 99,0 % пацієнтів були жіночої статі, 57,5 % були представниками європеїдної раси, 26,7 % — монголоїдної раси. Середній вік становив 58,0 років, 44,6 % пацієнтів були у віці ≥ 50 та < 65 років.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У дослідженні CAPitello-291 були досягнуті обидві подвійні первинні кінцеві точки. Застосування комбінації капівасертиб + фулвестрант призвело до клінічно та статистично значущого подовження ВБП за оцінкою дослідників згідно з Критеріями відповіді солідних пухлин на лікування у версії 1.1 (RECIST v1.1) порівняно з комбінацією плацебо + фулвестрант як у загальній популяції, так і в підгрупі з альтераціями.</p> <p>Станом на першу дату припинення збору даних (ПЗД1) у загальній популяції явища ВБП були зареєстровані у 72,7 % пацієнтів у групі капівасертибу + фулвестранту та у 83,0 % пацієнтів у групі плацебо + фулвестранту. У підгрупі з альтераціями явища ВБП були зареєстровані у 78,1 % пацієнтів у групі капівасертибу + фулвестранту та у 85,8 % пацієнтів у групі плацебо + фулвестранту.</p> <p>Результати оцінки ВБП:</p> <ul style="list-style-type: none"> У загальній популяції спостерігалось зниження ризику прогресування на 40 % на користь комбінації капівасертиб + фулвестрант (ВР: 0,60; 95 % ДІ: 0,51–0,71; $p < 0,001$). Медіана ВБП становила 7,2 місяця в групі капівасертибу + фулвестранту порівняно з 3,6 місяця в групі плацебо + фулвестранту.

Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 13.06.2023

	<ul style="list-style-type: none"> • У підгрупі з альтераціями спостерігалось зниження ризику прогресування на 50 % на користь комбінації капівасертиб + фулвестрант (ВР: 0,50; 95 % ДІ: 0,38–0,65; $p < 0,001$). Медіана ВВП становила 7,3 місяця в групі капівасертибу + фулвестранту порівняно з 3,1 місяця в групі плацебо + фулвестранту. <p>Криві Каплана – Мейера розходилися з моменту першої оцінки пухлини (через 8 тижнів), демонструючи вищу ймовірність ВВП у групі капівасертибу + фулвестранту порівняно з групою плацебо + фулвестранту.</p>
21. Результати безпеки	<p>Дані щодо безпеки, отримані в дослідженні CAPItello-291, підтверджуються об'єднаними даними про безпеку з відповідних досліджень капівасертибу та демонструють, що капівасертиб у комбінації з фулвестрантом має прийнятний профіль безпеки та переносимості в цільовій популяції пацієнтів.</p>
22. Висновок (резюме)	<p>Сукупність даних свідчить про те, що капівасертиб у комбінації з фулвестрантом загалом має позитивний профіль користі та ризику для лікування пацієнтів із HR+, HER2- місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози після рецидиву або прогресування захворювання під час або після ендокринної терапії.</p> <p>Ефект лікування не обмежувався підгрупою з альтераціями PIK3CA/AKT1/PTEN, що підтверджується доклінічними даними, і спостерігався в усіх клінічно значущих підгрупах. Зокрема, стабільну користь відзначали у пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори CDK4/6 (оскільки їм, на думку лікаря, таке лікування було не показане або не доступне), та у пацієнтів, які отримували попереднє лікування інгібіторами CDK4/6.</p> <p>Загальний профіль безпеки комбінації капівасертиб + фулвестрант у дослідженні CAPItello-291 узгоджується з відомим профілем цієї комбінації, зокрема в тому, що стосується поширених ПР, пов'язаних із препаратами, дія яких спрямована на PI3K/AKT/PTEN. Більшість явищ були низького ступеня тяжкості, а прояви токсичності зазвичай піддавалися контролю за допомогою зміни дози та/або застосування підтримувальної терапії. Частота випадків припинення лікування у зв'язку з ПР була відносно низькою.</p> <p>Капівасертиб у комбінації з фулвестрантом вважається важливим доповненням до арсеналу варіантів лікування для пацієнтів, які раніше отримували ендокринну терапію з приводу прогресуючого захворювання, яка</p>

Підпис
15.06.2025 р.

	<p>могла включати інгібітор CDK4/6, якщо він був показаний/доступний.</p> <p>Таким чином, компанія Астразенека вважає, що дані, отримані в дослідженні CAPItello-291, підтверджують запропоноване показання: «Капівасертиб показаний у комбінації з фулвестрантом для лікування дорослих пацієнтів з HR-позитивним, HER2-негативним (визначається як ІНС 0 чи 1+, або ІНС 2+/ISH-) місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози після рецидиву чи прогресування захворювання під час або після ендокринної терапії».</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>/підпис/</p> <hr/> <p>(підпис) <i>ГАЛА СХІАВОН (GAIA SCHIAVON)</i></p> <hr/> <p>(ПІБ) <i>Керівник групи міжнародних досліджень капівасертибу</i></p>

19.03.2025



Переклад вірно	
Бакун А.О.	Підпис
Фахівець з регуляторних питань	
13 06 2025 р.	