

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Дата утверждения: 30 сентября 2022 г.

Даты пересмотра: 15 ноября 2022 г.; 6 мая 2023 г.; 20 декабря 2023 г.

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- **Международное непатентованное название:** Дорзаглиатин таблетки
- **Торговое название:** Хуатанин
- **Английское название:** Dorzagliatin Tablets
- **Китайское название (пиньинь):** Duogelie'ai Ting Pian

## 2. СОСТАВ

**Действующее вещество:** дорзаглиатин

**Химическое название:** (2S)-2-[4-(2-хлорфенил)-2-оксопропокси]-N-[1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-1H-пиразол-3-ил]-4-метилпентанамид

**Химическая формула:**  $C_{22}H_{27}ClN_4O_5$

**Молекулярная масса:** 462.93

**Вспомогательные вещества:** метакриловая кислота — этилметакрилат сополимер, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, перекрестная натриевая карбоксиметилцеллюлоза, твердый стеарат магния, тальк, поливиниловый спирт, гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль, оксид железа жёлтый.

## 3. ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки светло-зелёного до зелёного цвета, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой. На одной стороне выгравировано «Н», на другой — «75». Помимо покрытия, таблетка не содержит других окрашивающих веществ.

## 4. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат применяется для улучшения контроля уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Препарат может использоваться в виде монотерапии у пациентов, у которых диета и физическая активность не обеспечивают адекватного гликемического контроля. Также может применяться в комбинации с метформинном у пациентов, у которых монотерапия метформинном не обеспечивает должного контроля гликемии. Препарат не применяется для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа, диабетическим кетоацидозом или в случаях гипергликемических кризов.

## 5. ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

**Рекомендуемая доза:** 75 мг дважды в сутки — утром и вечером, за 1 час до или после еды.

**Пропуск дозы:** при пропуске приёма — пропущенную дозу не восполнять, принимать следующую дозу по обычному графику.

## 6. ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

---

**Пациенты с нарушением функции почек:** Коррекция дозы не требуется у пациентов с лёгкими, умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек, не находящихся на диализе.

**Пациенты с нарушением функции печени:** Лёгкая степень (Child–Pugh A): коррекция дозы не требуется. Умеренная степень (Child–Pugh B): возможно увеличение системной экспозиции; применять с осторожностью. Тяжёлая степень (Child–Pugh C): применение не рекомендуется. (см. раздел «Фармакокинетика»).

## 7. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

---

**Индукторы CYP3A4:** Совместное применение с сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин) может снижать концентрацию дорзаглиатина в плазме крови.

**Ингибиторы CYP3A4:** Совместное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин) может повышать концентрацию дорзаглиатина в плазме крови.

## 8. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

---

### Клинический опыт

Условия проведения клинических исследований различались, поэтому частота нежелательных реакций при применении данного препарата и при приёме других лекарственных средств не может быть сопоставлена напрямую. Однако частота и характер побочных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, отражают реальный профиль безопасности препарата. Всего в 16 клинических исследованиях приняли участие 1656 пациентов, получавших дорзаглиатин не менее одного раза. Анализ безопасности основан на данных одного клинического исследования фазы II и двух исследований фазы III. Данные по безопасности при применении 75 мг дорзаглиатина. Объединённые данные трёх плацебо-контролируемых исследований: одно исследование монотерапии и два исследования комбинированной терапии с метформином. В исследования было включено 1333 пациента с сахарным диабетом 2 типа, получавших дорзаглиатин 75 мг дважды в день; группа плацебо — 590 пациентов. Средний возраст составил 54,0 года, доля мужчин — 63,0 %, средняя продолжительность диабета — 7,9 лет, средний индекс массы тела — 26,8 кг/м<sup>2</sup>. У 91,3 % участников был сахарный диабет 2 типа лёгкой или средней тяжести; 39,9 % имели гиперлипидемию, 37,8 % — гипертензию, 30,8 % — жировую дистрофию печени.

### Таблица 1. Нежелательные реакции $\geq 0.5$ % (плацебо-контролируемые исследования, все степени тяжести)

У 3 пациентов (0.4 %) в группе дорзаглиатина наблюдались следующие реакции:

- Повышение уровня АЛТ, АСТ и ГГТ
- Тромбоцитопения
- Анемия
- Гипербилирубинемия
- Повышение уровня креатинкиназы МВ
- Боли в животе, диспепсия, диарея, запор, вздутие живота, желудочно-кишечный рефлюкс
- Отёк лица и периферические отёки
- Зуд кожи
- Сонливость

### Гипогликемия

В клинических исследованиях тяжёлых случаев гипогликемии зарегистрировано не было. При монотерапии дорзаглиатином (75 мг 2 раза в день) частота эпизодов с уровнем глюкозы < 3.0 ммоль/л составила 0.6 % (2 случая). При комбинированной терапии с метформинном — 0.8 % (3 случая).

## Лабораторные показатели

**Повышение уровня триглицеридов:** Через 24 недели среднее изменение уровня триглицеридов относительно исходного в группе плацебо составило –0.004 ммоль/л, в группе дорзаглиатина — +0.415 ммоль/л (через 52 недели — +0.365 ммоль/л).

**Повышение уровня печёночных ферментов:** Через 24 недели среднее изменение уровня АЛТ составило: для плацебо +0.08 Ед/л, для дорзаглиатина +3.94 Ед/л. Среднее изменение уровня γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) по сравнению с исходным составило: для плацебо –0.12 Ед/л, для дорзаглиатина на 24-й и 52-й неделе — 4.22 Ед/л и 3.68 Ед/л соответственно. Все значения оставались в пределах физиологической нормы.

**Мочевая кислота:** В объединённом анализе плацебо-контролируемых исследований среднее изменение уровня мочевой кислоты на 24-й неделе составило: для плацебо –3.59 мкмоль/л (–1.1 %), для дорзаглиатина на 24-й и 52-й неделе — +25.53 мкмоль/л (8.3 %) и +22.18 мкмоль/л (7.2 %), значения оставались в пределах нормы.

## 9. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

---

Препарат противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к любому из компонентов.

## 10. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

---

**Влияние на функцию печени:** Дорзаглиатин активирует глюкокиназу (GK) в печени, кишечнике и поджелудочной железе. Долговременное влияние на функцию печени неизвестно, так как клинические исследования не выявили случаев повреждения печени, связанных с приёмом препарата. У некоторых пациентов наблюдалось умеренное повышение АЛТ и/или АСТ. Если у пациента проявляются клинические признаки поражения печени, рекомендуется мониторинг показателей функции печени и прекращение терапии при необходимости.

**Влияние на липидный обмен:** В клинических исследованиях значимого влияния на общий холестерин, ЛПНП или ЛПВП не наблюдалось. У части пациентов отмечалось незначительное повышение уровня триглицеридов, которое при продолжении терапии не прогрессировало. При появлении клинических признаков выраженной гипертриглицеридемии рекомендуется соблюдать диету и, при необходимости, начать терапию гиполипидемическими средствами.

**Артериальная гипертензия:** В клинических исследованиях повышение артериального давления отмечалось редко: частота — 0.1 % в группе плацебо и 0.3 % в группе дорзаглиатина. Большинство случаев были лёгкими, преходящими, не требовали отмены терапии. Пациентам с артериальной гипертензией рекомендуется контролировать давление на фоне лечения и при необходимости корректировать антигипертензивную терапию.

**Гиперурикемия:** Повышение уровня мочевой кислоты наблюдалось у 0.2 % пациентов в группе плацебо и у 0.7 % — в группе дорзаглиатина. У некоторых пациентов возможно дальнейшее повышение, поэтому при выявлении соответствующих симптомов рекомендуется контроль уровня мочевой кислоты и своевременное лечение.

**Влияние на сердечно-сосудистую систему:** Долгосрочные исследования влияния дорзаглиатина на сердечно-сосудистую безопасность не завершены. На данный момент не выявлено повышения риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приёмом препарата.

**Диабетический кетоацидоз:** Диабетический кетоацидоз (ДКА) — тяжёлое острое осложнение, требующее неотложного лечения, характеризующееся гипергликемией, кетонемией, метаболическим ацидозом и обезвоживанием. В клинических исследованиях случаев ДКА, связанных с приёмом

дорзаглиатина, не зарегистрировано, однако необходимо учитывать потенциальный риск его развития.

Перед началом терапии важно исключить состояния, предрасполагающие к ДКА (в том числе острые инфекции, операции, снижение дозы инсулина, ограничение калорийности пищи и др.). При появлении симптомов — жажда, частое мочеиспускание, тошнота, боли в животе, затруднённое дыхание, спутанность сознания, запах ацетона — лечение препаратом следует немедленно прекратить и начать стандартную терапию кетоацидоза.

Если у пациента с сахарным диабетом 2 типа отмечается значительное повышение уровня глюкозы крови без кетонурии, следует провести обследование для исключения развития ДКА. Препарат не применяется для лечения сахарного диабета 1 типа, диабетического кетоацидоза или состояний с подозрением на кетоацидоз.

## 11. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

---

Беременность: клинических данных о применении дорзаглиатина у беременных женщин нет, безопасность не установлена. Применение во время беременности не рекомендуется.

## 12. ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ

---

Безопасность и эффективность дорзаглиатина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

## 13. ПРИМЕНЕНИЕ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

---

Коррекция дозы для пожилых пациентов не требуется. В объединённом анализе двух клинических исследований (фазы II и III) 1206 пациентов получали дорзаглиатин в дозе 75 мг дважды в день, в том числе 139 человек (11.5 %) были в возрасте  $\geq 65$  лет. Фармакокинетические параметры, безопасность и эффективность у пожилых ( $\geq 65$  лет) и у молодых пациентов ( $< 65$  лет) были сходны. Хотя различий не выявлено, рекомендуется учитывать возможную повышенную чувствительность некоторых пожилых пациентов.

## 14. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (ДЕТАЛЬНО)

---

**Влияние дорзаглиатина на другие препараты:** Дорзаглиатин метаболизируется главным образом с участием фермента CYP3A4. В исследованиях он не оказывал клинически значимого ингибирующего эффекта на CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, а также не вызывал индукции CYP1A2, 2B6, 2C9. Кроме того, дорзаглиатин не проявил клинически значимого влияния на транспортеры P-gp, OATP1, OATP3, OATP1B1 и OATP1B3.

**Влияние других препаратов на дорзаглиатин:**

- *Индукторы CYP3A4:* Мощные индукторы CYP3A4 (например, рифампицин) снижали концентрацию дорзаглиатина. При одновременном применении с умеренными индуцирующими средствами (например, эфавиренз) AUC и C<sub>max</sub> дорзаглиатина снижались на 51 % и 23 % соответственно. Совместное применение с сильными индуцирующими средствами (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой) не рекомендуется.
- *Ингибиторы CYP3A4:* Сильные ингибиторы CYP3A4 (например, итраконазол) повышали концентрацию дорзаглиатина: AUC и C<sub>max</sub> увеличивались соответственно в 2.4 и 1.2 раза. Поэтому при совместном применении с сильными ингибиторами (кетоназол, итраконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, саквинавир, ритонавир) следует соблюдать осторожность.

**Противодиабетические препараты:** Совместное применение дорзаглиатина с метформином, ситаглиптином, пиоглитазоном, глибенкламидом или инсулином не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики. При комбинированном применении коррекция дозы не требуется.

## 15. ПЕРЕДОЗИРОВКА

---

Превышение дозы гипогликемических средств может увеличить риск гипогликемии. В клинических исследованиях максимальная тестируемая доза дорзаглиатина составляла 200 мг дважды в день. Случаев тяжёлой гипогликемии не зарегистрировано. При передозировке следует проводить поддерживающую терапию и мониторинг уровня глюкозы.

## 16. ФАРМАКОЛОГИЯ

---

### Механизм действия

Дорзаглиатин является активатором глюкокиназы (GK), способствует активации GK в печени, кишечнике и поджелудочной железе. Препарат повышает чувствительность глюкозного сенсора  $\beta$ -клеток, улучшает высвобождение инсулина, снижает инсулинорезистентность и способствует восстановлению регуляции гомеостаза глюкозы.

### Фармакодинамические эффекты

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа дорзаглиатин усиливает раннюю фазу секреции инсулина, повышает уровень GLP-1 после приёма пищи, снижает уровень глюкозы как натощак, так и постпрандиально, и способствует поддержанию нормогликемии в течение суток.

### Фармакотерапия

Данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия способна улучшить функцию  $\beta$ -клеток у пациентов.

### Электрофизиология сердца

В исследовании с многократным увеличением дозы данного препарата были проанализированы концентрации препарата в плазме крови и данные ЭКГ, на основании которых была построена модель C–QTc. Результаты показали, что при приёме дорзаглиатина в дозе до 200 мг один раз в день, верхний предел 90 % доверительного интервала прогнозируемого значения  $\Delta\Delta\text{QTc}$  составлял  $\leq 5$  мс. Следовательно, многократное применение дорзаглиатина не приводит к клинически значимому удлинению интервала QT и не несёт потенциального риска его увеличения.

## 17. ФАРМАКОКИНЕТИКА

---

У здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа фармакокинетические характеристики дорзаглиатина были сходными. В диапазоне доз 25–200 мг наблюдалось пропорциональное увеличение AUC и  $C_{\text{max}}$  препарата. У здоровых добровольцев после однократного приёма 50 мг дорзаглиатина среднее значение AUC составило 3.97 мкг·ч/мл (коэффициент вариации – 33 %), а  $C_{\text{max}}$  – 582 нг/мл (коэффициент вариации – 35 %). После многократного приёма дорзаглиатина два раза в сутки в течение 4 дней плазменная концентрация достигала стационарного уровня; коэффициент аккумуляции составлял 1.1–1.8.

**Абсорбция:** После однократного приёма препарата среднее время достижения максимальной концентрации ( $T_{\text{max}}$ ) составляло около 2 ч. Приём пищи с высоким содержанием жиров (за 0.5 ч до приёма) не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику дорзаглиатина.

**Распределение:** После однократного перорального приёма 50 мг средний объём распределения у здоровых добровольцев составлял 115 л. После приёма дорзаглиатина, меченного [ $^{14}\text{C}$ ], у здоровых добровольцев среднее отношение общей радиоактивности к концентрации неизменённого препарата в плазме крови составляло 0.6. Степень связывания дорзаглиатина с белками плазмы – 93.3 %, при этом связь не зависела от концентрации препарата.

**Метаболизм:** Основным ферментом, участвующим в метаболизме дорзаглиатина *in vitro*, является СУРЗА4. После приёма [<sup>14</sup>C]-меченного дорзаглиатина у здоровых добровольцев около 76.6 % введённой радиоактивной дозы было выведено с метаболитами. Основные пути биотрансформации включали: окислительное дезалкилирование, дегидрирование, N-дезалкилирование, а также глюкуронирование. В организме основным циркулирующим компонентом (примерно 72.7 % от общей радиоактивности в плазме) являлся исходный препарат. Каждый отдельный метаболит составлял менее 10 % от общей радиоактивности, связанной с лекарственным веществом.

**Выведение:** После приёма [<sup>14</sup>C]-меченного дорзаглиатина у здоровых добровольцев в течение недели около 59.2 % введённой радиоактивности выводилось с калом и 35.07 % — с мочой, суммарно ≈ 94.27 %. Около 90 % выведенной радиоактивности приходилось на неизменённый дорзаглиатин, что указывает на его основное выведение в виде неизменённого вещества. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа средний период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составлял 6.6–8.6 ч, а средний клиренс при пероральном введении — 14.1 л/ч.

### Особые группы пациентов

**Нарушение функции почек:** У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (без проведения диализа, eGFR < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) после однократного перорального приёма 25 мг дорзаглиатина площадь под кривой (AUC) увеличивалась примерно на 10 %, а  $C_{max}$  снижалась примерно на 19 % по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы. Эти различия не считаются клинически значимыми. У пациентов с различной степенью нарушения функции почек (без проведения диализа) коррекция дозы дорзаглиатина не требуется.

**Нарушение функции печени:** После однократного перорального приёма 75 мг дорзаглиатина у пациентов с лёгкой степенью печёночной недостаточности (класс А по Child-Pugh) средние значения AUC и  $C_{max}$  увеличивались соответственно на 18 % и 20 % по сравнению со здоровыми добровольцами, что не имеет клинического значения. У пациентов со среднетяжёлой печёночной недостаточностью (класс В по Child-Pugh) средние значения AUC и  $C_{max}$  увеличивались соответственно на 83 % и 18 % по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов со среднетяжёлой печёночной недостаточностью рекомендуется применять дорзаглиатин с осторожностью.

**Пожилые пациенты:** Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дорзаглиатина. По сравнению с молодыми взрослыми (< 65 лет) у пожилых пациентов (≥ 65 лет) увеличение экспозиции дорзаглиатина не превышало 12,3 %.

**Дети и подростки:** Фармакокинетика дорзаглиатина у детей и подростков (< 18 лет) с сахарным диабетом 2 типа не изучалась.

**Пол:** Согласно данным клинических и популяционных фармакокинетических исследований, пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дорзаглиатина.

**Раса:** Согласно данным, полученным у испытуемых в Китае и США (в основном — у представителей монголоидной и европеоидной рас), различий в фармакокинетики дорзаглиатина между этническими группами не выявлено.

**Масса тела:** Согласно популяционному фармакокинетическому анализу, масса тела (в пределах 40–110 кг) не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дорзаглиатина.

## 18. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

---

В клинических исследованиях монотерапии дорзаглиатином, а также в сочетании с метформином, при сравнении с плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдалось статистически и клинически значимое снижение уровня HbA<sub>1c</sub>.

### Монотерапия

В клиническом исследовании III фазы с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа проводилось 24-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с последующим 28-недельным открытым лечением. В исследование были включены 463 пациента с недостаточным контролем гликемии, находившихся на диете и физических упражнениях без применения гипогликемических средств. Пациенты рандомизировались в группы, получавшие дорзаглиатин 75 мг дважды в день или плацебо дважды в день в течение 24 недель. После завершения 24-недельного плацебо-контролируемого периода пациенты, принимавшие дорзаглиатин, продолжали терапию в той же дозе (75 мг дважды в день), а пациенты, ранее получавшие плацебо, переходили на дорзаглиатин в дозе 75 мг дважды в день на 28-недельный открытый этап. По завершении 24-недельного плацебо-контролируемого периода уровень HbA1c в группе дорзаглиатина 75 мг снизился на 0.57 % относительно исходного уровня ( $P < 0.001$ , статистически значимо) по сравнению с группой плацебо. Показатели постпрандиальной глюкозы через 2 часа и уровня глюкозы натощак также снизились, а доля пациентов, достигших HbA1c  $< 7.0$  %, была выше по сравнению с плацебо. В открытом периоде лечения эффективность снижения HbA1c, постпрандиальной и натощаковой глюкозы в группе дорзаглиатина 75 мг сохранялась до 52 недели. У пациентов, ранее получавших плацебо, после перехода на дорзаглиатин 75 мг наблюдалось значительное снижение HbA1c, постпрандиальной и натощаковой глюкозы к 28-й неделе. Монотерапия дорзаглиатином также улучшала функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и снижала инсулинорезистентность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее лечившихся только препаратами первой линии. Эффективность оценивалась по ряду показателей, включая: индекс ранней секреции инсулина (соотношение  $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$  при пероральном глюкозотолерантном тесте), индекс гомеостатической модели секреции инсулина (HOMA2- $\beta$ ), индекс гомеостатической модели инсулинорезистентности (HOMA2-IR).

**Таблица 2. Результаты эффективности монотерапии дорзаглиатином в течение 24 недель (плацебо-контролируемый период, полный анализ популяции)**

Показатель	Дорзаглиатин 75 мг 2 р/д	Плацебо
<b>HbA1c (%)</b>		
Количество пациентов (N)	301	152
Исходное среднее (SD)	8.25 (0.91)	8.21 (0.89)
Изменение на 24-й неделе (LSM)	-1.07	-0.50
Разница с плацебо (95% ДИ)	-0.57 (-0.79, -0.35)	—
P-значение	$< 0.001^{**}$	—
<b>Доля пациентов с HbA1c <math>&lt; 7.0\%</math></b>		
Количество (%)	134 (44.5%)	41 (27.0%)
Отношение шансов (OR) (95% ДИ)	2.63 (1.66, 4.16)	—
P-значение	$< 0.001^{**}$	—

\*Примечания: N — число пациентов; HbA1c анализировали MMRM (в модели исходный HbA1c, визиты, взаимодействие «визит×лечение», стратификационные факторы). LSM — наименьшие квадраты средних; ДИ — доверительный интервал; OR — отношение шансов. \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.001$ .

### Комбинированная терапия с метформином

В клиническом исследовании III фазы комбинированной терапии дорзаглиатином с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа проводился 24-недельный двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с последующим 28-недельным открытым лечением. В исследование были включены 767 пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином (стабильная доза  $\geq 1500$  мг/сут в течение  $\geq 12$  недель). Пациенты получали

дорзаглиатин 75 мг дважды в день или плацебо в сочетании с метформинном дважды в день. После 24 недель плацебо-контролируемого лечения пациенты, получавшие дорзаглиатин, продолжали терапию в прежней дозе, а пациенты из группы плацебо переходили на дорзаглиатин в дозе 75 мг дважды в день на 28 недель открытого лечения. К концу 24-недельного плацебо-контролируемого периода среднее снижение HbA1c относительно исходного уровня составило 0.67 % ( $P < 0.001$ , статистически значимо), постпрандиальная и натощаковая глюкоза также снизились, а доля пациентов, достигших HbA1c  $< 7.0$  %, была выше по сравнению с плацебо (см. таблицу). В открытой фазе лечения группа 75 мг дорзаглиатина демонстрировала дальнейшее снижение HbA1c, постпрандиальной глюкозы через 2 ч и глюкозы натощак, эффект сохранялся до 52 недели. У пациентов, получавших плацебо в контролируемом периоде и переведённых на дорзаглиатин 75 мг, к 28-й неделе HbA1c, постпрандиальная и натощаковая глюкоза значимо снизились. В данном исследовании при дозе 75 мг 2 раза в день дорзаглиатин улучшал функцию  $\beta$ -клеток (оценено по модели HOMA2- $\beta$ ) и уменьшал инсулинорезистентность (оценено по модели HOMA2-IR).

**Таблица 3. Результаты эффективности комбинированной терапии дорзаглиатином и метформинном за 24 недели (плацебо-контролируемый период, полный анализ популяции)**

Показатель	Дорзаглиатин 75 мг + Метформин	Плацебо + Метформин
<b>HbA1c (%)</b>		
Количество пациентов (N)	512	255
Исходное среднее (SD)	8.16 (0.86)	8.14 (0.87)
Изменение на 24-й неделе (LSM)	-1.02	-0.36
Разница с плацебо (95% ДИ)	-0.67 (-0.82, -0.51)	—
P-значение	$< 0.0001^{***}$	—
<b>Доля пациентов с HbA1c <math>&lt; 7.0\%</math></b>		
Количество (%)	228 (44.5%)	51 (20.0%)
Отношение шансов (OR) (95% ДИ)	3.53 (2.42, 5.15)	—
P-значение	$< 0.0001^{***}$	—

\*Примечания: N — количество пациентов в анализе; HbA1c анализировался по модели MMRM (смешанная модель повторных измерений); в модель включены группы, визиты, взаимодействие «визит  $\times$  группа» и стратификационные факторы (исходный HbA1c  $\leq 8.5$  %, длительность СД 2 типа  $\leq 3$  лет или  $> 3$  лет). LSM — наименьшие квадраты средних; CI — доверительный интервал; OR — отношение шансов.  $P < 0.05$ ,  $^{***} P < 0.0001$

## 19. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Генотоксичность

В тесте Ames, в тесте на хромосомные aberrации в лимфоцитах человека *in vitro* и в тесте на микроядерные аномалии в костном мозге крысы *in vivo* дорзаглиатин не выявил генотоксических свойств.

### Репродуктивная токсичность

Самкам крыс дорзаглиатин назначался в дозе 50, 120 и 240 мг/кг/сут в течение 4 недель до спаривания и 8 недель после. При дозах  $\geq 120$  мг/кг/сут отмечались умеренные дегенеративные изменения яичников и потенциальное снижение фертильности; при дозе 240 мг/кг/сут наблюдалось уменьшение числа оплодотворённых самок и повышение частоты постимплантационных потерь.

NOAEL (уровень отсутствия неблагоприятных эффектов) составил 50 мг/кг/сут, что примерно в 1.6 раза превышает AUC у человека при дозе 75 мг 2 раза в день.

У крыс наблюдалось снижение массы тела, снижение фертильности и задержка раннего эмбрионального развития; значение NOAEL составило 60 мг/кг/сут (по AUC — примерно в 3.9 раза выше экспозиции у человека при дозе 75 мг дважды в день). При внутриутробном воздействии дорзаглиатина у беременных крыс с 6 по 17 день гестации при дозах 30, 60 и 120 мг/кг/сут, дозы  $\geq$  60 мг/кг/сут вызывали уменьшение прироста массы тела матери и снижение массы тела плодов, с увеличением частоты вариаций оссификации грудных и поясничных позвонков и ребер, а также повышением частоты гематом под кожей и глазных дефектов у плодов. Значение NOAEL для эмбрио-фетального развития у крыс составило 30 мг/кг/сут (по AUC — приблизительно в 3.9 раза выше, чем у человека при дозе 75 мг дважды в день). У беременных кроликов при введении дорзаглиатина с 18 по 28 день беременности при дозах 20, 40 и 80 мг/кг/сут дозы  $\geq$  40 мг/кг/сут вызывали снижение массы тела матери и снижение количества жизнеспособных эмбрионов. Значение NOAEL для эмбрио-фетального развития у кроликов составило 20 мг/кг/сут (по AUC — приблизительно в 2.1 раза выше, чем у человека при дозе 75 мг дважды в день). В исследовании перинатального и постнатального развития у крыс дорзаглиатин вводили с 6-го дня беременности до 21 дня лактации при дозах 10, 25 и 50 мг/кг/сут. Не наблюдалось влияния на фертильность, течение беременности, родовую деятельность, лактацию, поведение матерей, выживаемость, рост и развитие потомства (включая рефлекс, слуховую реакцию и моторную активность), а также на репродуктивную способность следующего поколения. NOAEL для материнской токсичности и постнатального развития составил 50 мг/кг/сут (по AUC — примерно в 3.2 раза выше, чем у человека при дозе 75 мг дважды в день). У лактирующих крыс было показано, что дорзаглиатин экскретируется с грудным молоком.

### **Хроническая токсичность**

У трансгенных мышей gasH2 при пероральном введении дорзаглиатина в дозах 10, 25 и 50 мг/кг/сут в течение 26 недель канцерогенных эффектов не выявлено. По данным AUC, экспозиция при дозе 50 мг/кг/сут составляла примерно в 2.1 раза выше, чем у человека при дозе 75 мг дважды в день. У крыс Wistar Han при введении дорзаглиатина в течение 104 недель (самцам — 25, 50, 100 мг/кг/сут; самкам — 10, 25, 50 мг/кг/сут) канцерогенных эффектов не наблюдалось. По данным AUC, экспозиция при наибольших дозах была приблизительно в 3.7 раза выше (самцы) и 2.1 раза выше (самки), чем у человека при дозе 75 мг дважды в день.

## **20. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

---

Хранить в защищённом от света, плотно закрытом контейнере при температуре не выше 25 °С.

## **21. УПАКОВКА**

---

Поливинилхлорид/поливинилиденхлорид/алюминиевый блистер, по 14 таблеток в упаковке; 1 упаковка содержит 14, 28 или 56 таблеток.

## **22. СРОК ГОДНОСТИ**

---

36 месяцев.

## **23. РЕГИСТРАЦИОННЫЕ ДАННЫЕ**

---

**Номер регистрационного удостоверения:** YBH10922022

**Номер одобрения:** H20220024

**Владелец регистрационного удостоверения:**

Hua Medicine (Shanghai) Ltd.

Адрес: Китай, Шанхай, Свободная торговая зона, дорога Айди № 275, Индекс 201203

## КОНТАКТЫ

(все кнопки активны,  
можно просто нажать)



WhatsApp +79958880435



Telegram @MainHealth\_Manager



Max +79958880435



info@e-diet.wiki

Данная инструкция предназначена для информационных целей и не заменяет консультацию квалифицированного врача.  
Перед применением препарата обязательно проконсультируйтесь со специалистом.