

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

**ВІКТОЗА®**  
**(VICTOZA®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* liraglutide;

1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл;

*допоміжні речовини:* натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Інші гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів.

Код АТС А10В Х07.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Препарат Віктоза® застосовують для лікування цукрового діабету II типу у дорослих з метою досягнення контролю глікемії у комбінації з:

- метформіном або сульфонілсечовиною у пацієнтів з незадовільним контролем глікемії, незважаючи на застосування максимально переносимих доз метформіну або сульфонілсечовини як монотерапії;
  - метформіном і сульфонілсечовиною або метформіном і тiazолідиндіоном у пацієнтів з незадовільним контролем глікемії, незважаючи на подвійну терапію.
- Комбінована терапія з базальним інсуліном хворих, у яких не досягнуто належного контролю глікемії за допомогою Віктози та метформіну.

#### **Противоказання.**

Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Початкова доза – 0,6 мг ліраглутиду/добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується.

Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до наявної терапії метформіном або комбінації метформіну і тiazолідиндіону. При цьому дози метформіну і тiazолідиндіону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними.

Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до наявної терапії сульфонілсечовиною або комбінації метформіну і сульфонілсечовини. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонілсечовини дозу останньої слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії.

Для підбору дози Віктози<sup>□</sup> самомоніторинг рівня глюкози в крові не потрібний. Проте на початку лікування препаратом Віктоза® у поєднанні з сульфонілсечовиною для коригування дози останньої може бути необхідним проведення самомоніторингу глюкози крові.

#### Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти літнього віку (>65 років).* Корекція дози у зв'язку з віком не потрібна. Клінічний досвід лікування пацієнтів віком 75 років і старше обмежений (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Порушення функції нирок.* Пацієнтам з легкими порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Досвід лікування пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок обмежений. На даний час препарат Віктоза® не рекомендується для застосування пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок, зокрема на кінцевих стадіях захворювання нирок (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Порушення функції печінки.* Досвід лікування пацієнтів із захворюваннями печінки на сьогодні дуже обмежений, щоб рекомендувати застосування препарату Віктоза® пацієнтам з легкими, помірними або тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Діти.* Віктоза® не рекомендується до застосування дітям (віком до 18 років) у зв'язку з обмеженістю даних.

#### Спосіб введення

Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. Додаткові рекомендації щодо введення подано в інструкції з використання шприц-ручки для препарату Віктоза®.

Віктозу® **не можна** вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

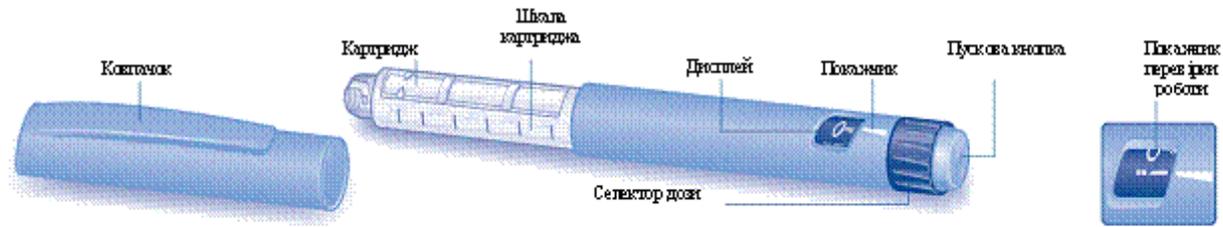
#### **Інструкція з використання шприц-ручки Віктоза®**

**Будь ласка, перш ніж використовувати шприц-ручку Віктоза®, уважно прочитайте цю інструкцію.**

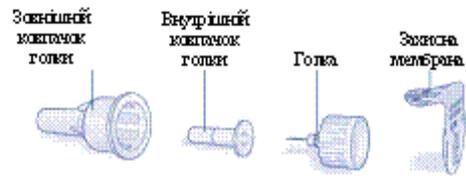
Шприц-ручка Віктоза<sup>□</sup> містить 18 мг ліраглутиду. Ви можете вибрати такі дози: 0,6 мг, 1,2 мг і 1,8 мг.

Шприц-ручка призначена для використання з одноразовими голками НовоФайн® або НовоТвіст® довжиною 8 мм і товщиною 32G.

## Шприц-ручка Віктоза®

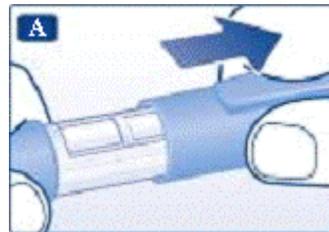


## Голка (зразок)



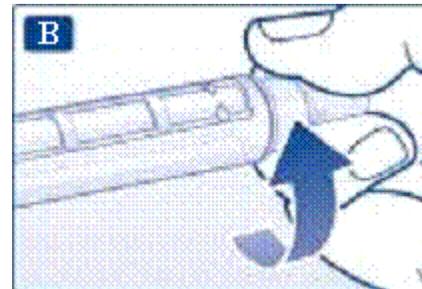
## Підготовка шприц-ручки до роботи

**A**



Зніміть ковпачок шприц-ручки.

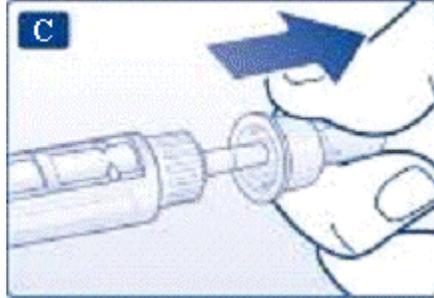
**B**



Видаліть захисну мембрану з нової одноразової голки. Нагвинтіть рівно і щільно голку на шприц-ручку.

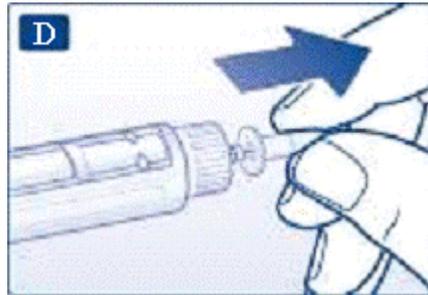
**C**

Зніміть зовнішній ковпачок голки і збережіть його.



**D**

Зніміть внутрішній ковпачок голки і викиньте його.



Щоб попередити інфікування, завжди для кожної ін'єкції використовуйте нову голку.

Будьте обережні – не зігніть і не пошкодьте голку.

Щоб звести до мінімуму ризик випадкового уколу голкою, ніколи знову не надягайте попередньо знятий внутрішній ковпачок голки.

## Перевірка роботи шприц-ручки

Завжди перевіряйте обрану дозу до ін'єкції новою шприц-ручкою, як вказано нижче

**E**



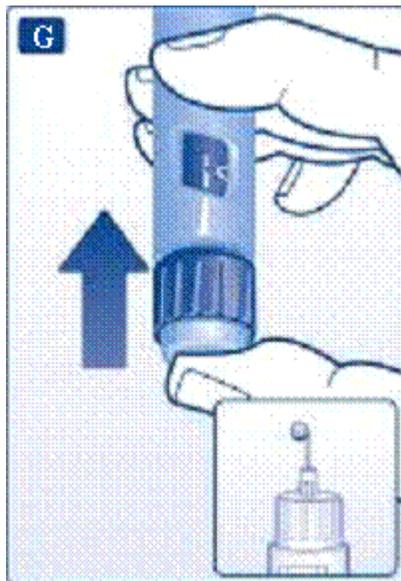
**F**

Повертайте селектор дози доти, доки показчик вибору дози не буде збігатися з рисою.

Утримуючи шприц-ручку вертикально голкою догори, обережно постукайте декілька разів пальцем по картриджу. При цьому наявні пухирці повітря зберуться у верхній частині картриджа.



**Г** Продовжуючи утримувати шприц-ручку вертикально, натискайте пускову кнопку, поки селектор дози не повернеться до нульової позначки. Повторюйте етапи Е і Г доти, доки на кінчику голки не з'явиться крапля ліраглутиду. Якщо після шести натиснень крапля не з'явиться, замініть голку і повторіть етапи Е та Г не більше шести разів. Якщо крапля все ж таки не з'являється, то шприц-ручка пошкоджена і її слід замінити новою.



Якщо Ви впустили шприц-ручку на тверду поверхню або вважаєте, що вона має якісь несправності, кожен раз перед ін'єкцією під'єднайте нову одноразову голку і перевірте вибір дози до її роботи.

## **Виставлення дози**

**Переконайтеся, що селектор дози виставлений у положення «0».**

**Н**

Повертайте селектор дози доти, доки не з'явиться необхідна позначка дози (0,6 мг, 1,2 мг або 1,8 мг). Якщо Ви помилково

виставили неправильну дозу, обертайте селектор за або проти часової стрілки до встановлення показника необхідної дози навпроти риски. Повертаючи селектор дози, уникайте випадкового натискання пускової кнопки, тому, що при цьому відбудеться витікання ліраглутиду. Якщо селектор дози зупинився до необхідного Вам значення дози, це значить, що в картриджі немає повної дози препарату. У цьому випадку Ви можете:

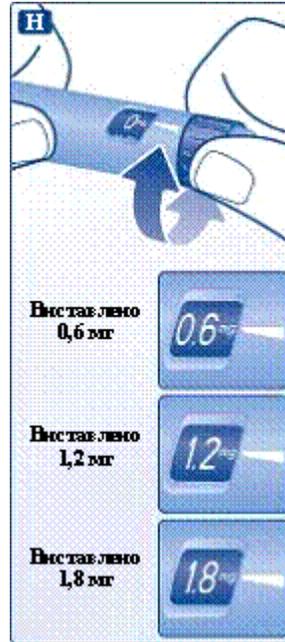
***розділити дозу на дві ін'єкції***

(для цього, обертаючи селектор дози в будь-якому напрямку, виставіть 0,6 або 1,2 мг; введіть цю дозу; підготуйте нову шприц-ручку і введіть частину дози, що залишилася)

або

***ввести повну дозу новою шприц-ручкою***

(якщо селектор дози зупинився біля значення 0,6 мг, підготуйте нову шприц-ручку і введіть повну дозу).



При повертанні селектора дози лунають клацання. Виставляючи дозу, не слід орієнтуватися на кількість клацань.

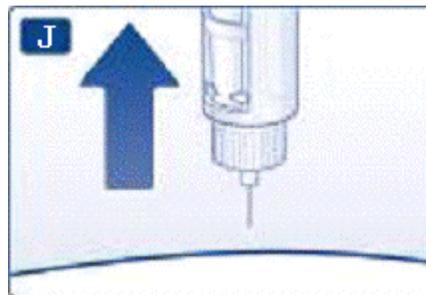
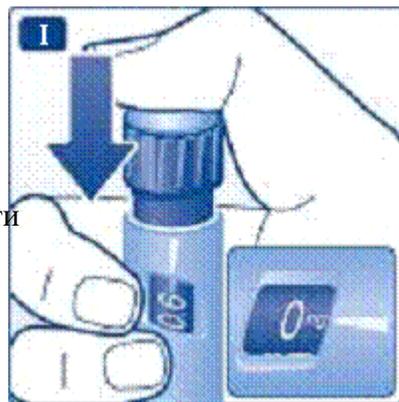
Не використовуйте шкалу картриджа для вимірювання ліраглутиду для ін'єкції, оскільки це не досить точно.

Не намагайтеся виставити відмінні від 0,6 мг, 1,2 мг або 1,8 мг дози. Щоб виставити правильну дозу, число на дисплеї слід розташувати точно проти риски покажчика.

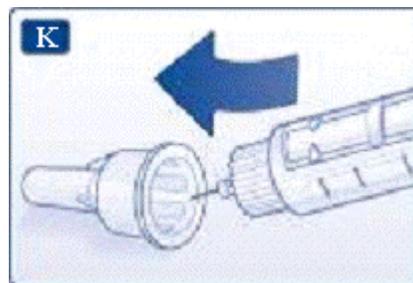
**Виконання ін'єкції**

**Користуючись інструкціями лікаря або медсестри щодо техніки виконання ін'єкції, введіть голку у шкіру. Далі виконуйте такі етапи.**

Натискайте на пускову кнопку доти, доки навпроти риски з'явиться показник 0 мг. При цьому не торкайтесь іншими пальцями дисплею і не повертайте селектор доз, оскільки це може заблокувати шприц-ручку. Утримуйте пускову кнопку повністю натиснутою й утримуйте голку під шкірою протягом мінімум 6 секунд для того, щоб переконатися, що Ви ввели повну дозу.



Витягніть голку зі шкіри. При цьому на кінчику голки може бути крапля ліраглутиду. Це нормально і не впливає на об'єм щойно введеної дози.



Введіть голку у зовнішній ковпачок, не торкаючись його стінок.

К

Закрийте голку зовнішнім ковпачком і обережно притисніть його до упору, потім відкрутіть голку.

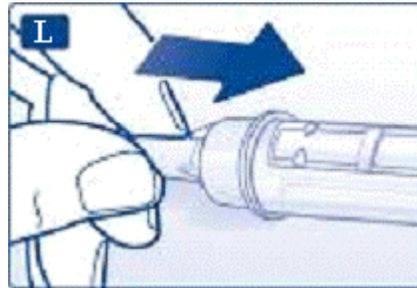
Викиньте голку, дотримуючись застережних заходів, і надіньте ковпачок на шприц-ручку. Порожню шприц-ручку викидають без приєднаної до неї голки.

Будь ласка, утилізуйте голки та шприц-ручки відповідно до місцевих правил.

Завжди після кожної ін'єкції від'єднуйте голку і зберігайте шприц-ручку Віктоза® без неї.

Це попереджає контамінацію, інфікування або підтікання ліраглутиду.

Слід дотримуватися особливої обережності при утилізації використаних голок, щоб при цьому не поранити себе.



## Догляд за шприц-ручкою

**Ваша шприц-ручка для препарату Віктоза® точною і безпечною при використанні, проте вона вимагає належного догляду.**

- Не намагайтеся полагодити або розібрати її на частини.
- Уникайте контакту шприц-ручки з пилом, брудом і будь-якими рідинами.
- Очищайте шприц-ручку тканиною, зволоженою легким детергентом. Не намагайтеся мити, замочувати або змащувати її – все це може пошкодити шприц-ручку.

## Важлива інформація

- Не давайте Вашу шприц-ручку іншим особам.
- Зберігайте шприц-ручку Віктоза® у недоступному для інших місці (особливо для дітей).

## Побічні реакції.

У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® кремо або його комбінацію з метформіном, з глімепіридом (з або без метформіну), сульфонілсечовиною (з або без метформіну) або з метформіном + розиглітазоном.

Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто

( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), дуже рідко ( $<1/10000$ ), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності.

Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто – блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування препаратом Віктоза® шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і інфекції верхніх відділів респіраторного тракту. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною – дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною.

Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом фази III досліджень препарату Віктоза®, також в спонтанних повідомленнях, одержаних після виведення препарату на ринок (число пацієнтів, які отримували препарат Віктоза®, - 2501). Представлені ті побічні реакції, частота виникнення яких у групі пацієнтів, які отримували препарат Віктоза®, перевищувала більш ніж на 5 % частоту в групі, де отримували препарат порівняння. Також включені побічні реакції, частота виникнення яких  $\square 1$  %, але вони виникають більш ніж у 2 рази частіше порівняно з препаратом порівняння.

*Порушення метаболізму і живлення:* часто – гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто – зневоднення\*.

*Розлади нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення.

*Розлади травної системи:* дуже часто – нудота, діарея; часто – блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, відрижка, зубний біль, вірусний гастроентерит; дуже рідко - (панкреатит (в том числі некротичний панкреатит)).

*Розлади серцево-судинної системи:* часто - підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС).

*Розлади імунної системи:* рідко – анафілактичні реакції.

*Інфекції та інвазії:* часто – інфекції верхніх дихальних шляхів (назофарингіт, бронхіт).

*Загальні розлади та стан місця введення:* нечасто – нездужання; часто – втома, підвищення температури, реакції в місцях ін'єкцій.

*Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів:* нечасто – гостра ниркова недостатність\*, порушення функції нирок\*.

*Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – висипання; нечасто – кропив'янка, свербіж.

(\* Див. розділ «Особливості застосування»).

### Опис окремих побічних реакцій

Під час клінічного дослідження монотерапії препаратом Віктоза® частота виникнення гіпоглікемії у пацієнтів, які приймали препарат Віктоза® була нижча, ніж у пацієнтів, які отримували активний препарат порівняння (гліметпірид). Найбільш частими побічними реакціями були шлунково-кишкові розлади, інфекції та інвазії.

### *Гіпоглікемія*

У більшості випадків, зареєстрованих у ході клінічних досліджень, підтверджена гіпоглікемія була незначною. При монотерапії препаратом Віктоза® не було жодного випадку тяжкої гіпоглікемії. Тяжка гіпоглікемія виникає рідко і спостерігається в основному при комбінованому лікуванні препаратом Віктоза® сульфонілсечовиною (0,02 випадків/пацієнто-років). Дуже рідко (0,001 випадків/пацієнто-років) виникали випадки гіпоглікемії при лікуванні препаратом Віктоза® поєднанні з іншими пероральними антидіабетичними препаратами (тобто не з сульфонілсечовиною).

Після додаткового призначення інсуліну детемір хворим, які одержували ліраглутид 1,8 мг або метформін, не було зареєстровано випадків тяжкої гіпоглікемії. Частота випадків легкої гіпоглікемії становила 0,286 випадка на пацієнто-рік. У групах порівняння частота випадків легкої гіпоглікемії становила 0,029 випадка на пацієнто-рік при лікуванні ліраглутидом

1,8 мг та 0,129 випадка на пацієнто-рік при лікуванні метформіном.

#### *Розлади травної системи*

Більшість випадків нудоти були легкого або помірного ступеня тимчасовими і рідко призводили до відміни терапії.

При комбінованому лікуванні препаратом Віктоза®а метформіном у 20,7 % пацієнтів як мінімум 1 раз виникала нудота, а у 12,6 % – діарея. При комбінованому лікуванні препаратом Віктоза®а сульфонілсечовиною нудота мінімум по 1 разу виникала у 9,1 % пацієнтів, а діарея – у 7,9 %. Більшість випадків були легкого або помірного ступеня тяжкості і мали дозозалежний характер. У більшості пацієнтів при продовженні лікування частота виникнення і вираженість нудоти зменшувалися.

У пацієнтів віком від 70 років при лікуванні препаратом Віктоза® можуть спостерігатися порушення з боку травної системи.

У пацієнтів з легкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq$  60-90 мл/хв) при лікуванні препаратом Віктоза® можуть частіше виникати порушення з боку травної системи.

#### *Відміна прийому препарату*

Під час тривалих контрольованих досліджень (26 тижнів або довше) частота випадків відміни препарату Віктоза® зв'язку з побічними реакціями, що виникали, становила 7,8 %, а відміни препарату порівняння – 3,4 %. Найчастіше причиною цього у пацієнтів, які отримували препарат Віктоза®, були нудота (2,8 %) і блювання (1,5 %).

#### *Імуногенність*

У зв'язку з потенційними імуногенними властивостями лікарських препаратів, що містять білки або пептиди, при лікуванні препаратом Віктоза® пацієнтів можуть утворюватися антиліраглутидні антитіла. Вони були виявлені в середньому у 8,6 % пацієнтів. Утворення антитіл не було пов'язано зі зниженням ефективності препарату Віктоза®.

#### *Реакції в місці ін'єкції*

У ході тривалих контрольованих досліджень (26 тижнів або довше) реакції в місці введення препарату Віктоза® були зареєстровані приблизно у 2 % пацієнтів. Ці реакції зазвичай були слабкими.

#### *Панкреатит*

У ході тривалих клінічних досліджень при лікуванні препаратом Віктоза® було зареєстровано кілька випадків (<0,2 %) гострого панкреатиту. Випадки панкреатиту також відзначалися у спонтанних повідомленнях, що надійшли після виведення препарату на ринок. Причинно-наслідковий зв'язок між виникненням панкреатиту і введенням препарату Віктоза® не був ані встановлений, ані виключений.

#### *Порушення функції щитовидної залози*

Загальна частота виникнення порушень функції щитовидної залози під час усіх проведених досліджень (середньої тривалості і тривалих) становила 33,5, 30,0 і 21,7 випадків на 1000 пацієнто-років загальної експозиції ліраглутиду, плацебо і препаратів порівняння; при цьому 5,4, 2,1 і 0,8 випадків відповідно було віднесено до тяжких побічних реакцій.

У пацієнтів, які отримували препарат Віктоза®, найчастіше відзначали пухлини щитовидної залози, підвищення рівня кальцитоніну в крові і зоб. На 1000 пацієнто-років загальної експозиції частота цих явищ становила 6,8, 10,9 і 5,4 при застосуванні ліраглутиду, 6,4, 10,7 і 2,1 при застосуванні плацебо і 2,4, 6,0 і 1,8 при застосуванні препаратів порівняння.

#### *Алергічні реакції*

Після виведення препарату Віктоза® на ринок повідомлялося про виникнення алергічних реакцій, у тому числі кропив'янки, висипу та свербіж. Також повідомлялося про кілька випадків анафілактичних реакцій з такими додатковими симптомами, як гіпотензія, серцебиття, задишка та набряк.

### ***Передозування.***

У клінічних дослідженнях та повідомленнях, що надійшли після виведення препарату Віктоза® на ринок, відзначено випадки перевищення дози до 40 разів (72 мг). При цьому виникали тяжкі нудота та блювання, але у жодному випадку не розвинулася тяжка гіпоглікемія. Усі хворі одужали без ускладнень. При передозуванні слід проводити підтримуюче лікування відповідно до клінічних ознак і симптомів, що є у пацієнта.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### ***Вагітність***

Адекватні дані про застосування препарату Віктоза® вагітними жінками відсутні. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Потенційний ризик для людей невідомий. Препарат Віктоза® не слід застосовувати під час вагітності, замість нього рекомендується призначити інсулін. Якщо пацієнтка хоче завагітніти або вагітна, то прийом препарату Віктоза® необхідно відмінити.

#### ***Період годування груддю***

Невідомо, чи екскретується ліраглутид у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що в молоко потрапляє незначна кількість ліраглутиду і його близькоспоріднених структурних метаболітів. У зв'язку з недостатнім досвідом у період годування груддю не слід застосовувати препарат Віктоза®.

### ***Діти.***

У зв'язку з відсутністю даних препарат Віктоза® не рекомендується призначати дітям.

### ***Особливості застосування.***

Препарат Віктоза® не застосовують для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу або діабетичним кетоацидозом.

Віктоза® не є замінником інсуліну.

Ефективність додаткового прийому ліраглутиду хворими, яких вже лікують інсуліном, не оцінювалась.

Досвід лікування пацієнтів із застійною серцевою недостатністю I-II класів (за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів – NYHA) обмежений, а також немає даних щодо лікування пацієнтів із застійною серцевою недостатністю III-IV класів.

У зв'язку з обмеженим досвідом не рекомендується призначати препарат Віктоза® хворим із запальними захворюваннями кишечника і діабетичним гастропарезом. Лікування препаратом Віктоза® супроводжується тимчасовими побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту, в т.ч. нудотою, блюванням і діареєю.

Застосування інших аналогів ГПП-1 пов'язане з ризиком розвитку панкреатиту. Є низка повідомлень про виникнення гострого панкреатиту. Пацієнтів слід проінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту (стійкі, сильні болі в черевній порожнині). При підозрі на панкреатит слід відмінити лікування препаратом Віктоза® і іншими провокуючими препаратами.

У ході клінічних досліджень відмічені побічні реакції з боку щитовидної залози – підвищення рівня кальцитоніну в крові, зоб і пухлини, особливо у пацієнтів з уже наявними захворюваннями щитовидної залози (див. розділ «Побічні реакції»).

У хворих, яких лікували препаратом Віктоза®, спостерігалися симптоми зневоднення, в тому числі порушення функції нирок та гострої ниркової недостатності.

Пацієнтів, яким призначено Віктозу®, необхідно попередити про можливість зневоднення організму внаслідок розладів травної системи та необхідність вживати запобіжних заходів щодо зневоднення.

У пацієнтів, які одержують препарат Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною, підвищується ризик розвитку гіпоглікемії (див. розділ «Побічні реакції»). Рівень ризику гіпоглікемії можна знизити, зменшивши дозу сульфонілсечовини.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Досліджень впливу препарату Віктоза® на здатність керувати транспортними засобами й іншими механізмами не проводили. Пацієнтам слід рекомендувати вжити заходів із профілактики виникнення гіпоглікемії в період керування транспортним засобом або іншим механізмом, зокрема при застосуванні препарату Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій .***

*In vitro* ліраглутид продемонстрував дуже низький потенціал впливу на фармакокінетику інших активних субстанцій, обмін яких пов'язаний з цитохромом P 450, а також зв'язування з білками плазми крові.

Ліраглутид спричинює незначну затримку випорожнення шлунка, що може вплинути на всмоктування препаратів, що застосовуються одночасно внутрішньо. Дослідження щодо взаємодії не показали будь-якого клінічно значущого уповільнення всмоктування. У деяких пацієнтів, які отримували препарат Віктоза®, зареєстрований щонайменше 1 випадок тяжкої діареї. Діарея може порушувати всмоктування лікарських засобів, що одночасно приймаються внутрішньо.

#### ***Парацетамол***

Ліраглутид не змінював загальної експозиції парацетамолу після введення одноразової дози 1000 мг. Максимальна концентрація парацетамолу ( $C_{max}$ ) знижувалася на 31%, а час досягнення максимальної концентрації ( $t_{max}$ ) збільшувався до 15 хвилин. При одночасному застосуванні парацетамолу корекція дози не потрібна.

#### ***Аторвастатин***

Ліраглутид не змінював загальної експозиції аторвастатину до клінічно значущого рівня після одноразового його введення в дозі 40 мг. У зв'язку з цим при одночасному застосуванні з Віктозою® корекція дози аторвастатину не потрібна. При одночасному введенні з ліраглутидом  $C_{max}$  аторвастатину знижувалася на 38%, а  $t_{max}$  збільшувався з 1 години до 3 годин.

#### ***Гризеофульвін***

Ліраглутид не змінював загальної експозиції гризеофульвіну після одноразового його введення в дозі 500 мг.  $C_{max}$  зростала на 37%, тоді як  $t_{max}$  не змінювався. Коригування дози при застосуванні гризеофульвіну й інших низькорозчинних сполук з високою проникністю не потрібне.

#### ***Лізиноприл і дигоксин***

Після одноразового введення 20 мг лізиноприлу або 1 мг дигоксину у поєднанні з ліраглутидом відмічено зменшення значень площі під кривою «концентрація-час» (AUC) цих препаратів на 15 % і 16 % відповідно, при цьому  $C_{max}$  знижувалася на 27 % і 31 % відповідно.  $T_{max}$  лізиноприлу збільшувався з 6 годин до 8 годин, тоді як дигоксину – від 1 години до 1,5 години. Виходячи з даних результатів, при одночасному застосуванні з ліраглутидом корекція доз лізиноприлу або дигоксину не потрібна.

#### ***Пероральні контрацептиви***

При одночасному застосуванні разової дози оральних контрацептивів ліраглутид знижував  $C_{max}$  етинілестрадіолу або левоноргестрелу на 12% і 13% відповідно, а  $t_{max}$  збільшувався на 1,5 години. Це не виявляло клінічного ефекту на загальну експозицію етинілестрадіолу або левоноргестрелу, що дає підставу вважати, що одночасний прийом ліраглутиду не вплине на контрацептивний ефект етинілестрадіолу та левоноргестрелу.

#### *Варфарин та інші похідні кумарину*

Досліджень лікарської взаємодії не проводили. На початку лікування препаратом Віктоза® пацієнтів, які одержують варфарин або інші похідні кумарину, рекомендується проводити частіший моніторинг INR (Міжнародного нормалізованого співвідношення).

#### *Інсулін*

У хворих із стабілізованим цукровим діабетом 2 типу при одночасному введенні інсуліну детемір (5 ОД/кг) та ліраглутиду (1,8 мг) не спостерігалось ознак фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

##### *Механізм дії*

Ліраглутид є аналогом ГПП-1 з послідовністю амінокислот на 97% гомологічною людському ГПП-1, що зв'язується з ГПП-1-рецепторами і активує їх. ГПП-1-рецептор є мішенню для нативного ГПП-1 (гормону інкретину, що ендогенно секретується), який потенціює глюкозозалежну секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. На відміну від нативного ГПП-1, фармакокінетика і фармакодинаміка ліраглутиду у людей дає можливість вводити його 1 раз на добу. Пролонгована дія введеного підшкірно ліраглутиду обумовлена трьома механізмами: самоасоціацією, що уповільнює всмоктування, зв'язуванням з альбуміном крові і підвищеною стійкістю до дії ферментів дипептидилпептидази IV (ДПП-IV) і нейтральної ендопептидази (НЕП), що проявляється в тривалому періоді напіввиведення препарату з плазми.

Дія ліраглутиду опосередковується специфічною взаємодією з ГПП-1-рецепторами, що призводить до підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Ліраглутид стимулює секрецію інсуліну залежно від глюкози і одночасно знижує неадекватно високу секрецію глюкагону також залежно від рівня глюкози в крові. Так, при високій концентрації глюкози в крові секреція інсуліну підвищується, а глюкагону - знижується. Навпаки, при гіпоглікемії ліраглутид знижує секрецію інсуліну, але не впливає на секрецію глюкагону. Механізм зниження рівня глюкози в крові включає також незначне уповільнення випорожнення шлунка. Ліраглутид зменшує масу тіла і масу жиру за рахунок механізмів зниження відчуття голоду і споживання енергії.

##### *Ефекти, обумовлені фармакодинамікою препарату*

Ліраглутид діє впродовж 24 годин і покращує контроль глікемії шляхом зниження рівня глюкози в крові натще і після їди у пацієнтів з цукровим діабетом II типу.

##### *Глюкозозалежна секреція інсуліну*

Ліраглутид підвищує секрецію інсуліну відповідно до підвищення концентрації глюкози в крові. У пацієнтів з діабетом II типу після одноразового введення ліраглутиду інтенсивність підвищення концентрації інсуліну в крові на етапну інфузію глюкози була такою ж, як у здорових добровольців.

##### *Клінічна ефективність*

Для оцінки ефектів впливу препарату Віктоза® на контроль рівня глікемії було проведено п'ять подвійних сліпих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень. Лікування препаратом Віктоза® сприяло клінічно і статистично достовірній порівняно з плацебо нормалізації рівня глікозильованого гемоглобіну  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ), концентрації глюкози в плазмі крові натще і після їди.

Ці дослідження були проведені за участі 3978 пацієнтів з діабетом II типу (2501 пацієнтів отримували препарат Віктоза®), 53,7% чоловіків, 46,3% жінок, 797 пацієнтів (508 отримували препарат Віктоза®) були у віці  $\geq$  65 років, а 113 пацієнтів (66 отримували препарат Віктоза®) – у віці  $\geq$  75 років.

Крім того, додатково було проведено відкрите рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали ефективність препаратів Віктоза® ексенатид.

У 52-тижневому клінічному дослідженні додаткове введення інсуліну детемір хворим, які не досягли цільового рівня контролю глікемії при лікуванні препаратом Віктоза 1,8 мг та метформіном, сприяло зниженню рівня HbA<sub>1c</sub> на 0,54 % від його рівня до початку лікування. У хворих, які одержували препарат Віктоза 1,8 мг та метформін, зниження становило 0,20 %. При цьому втрата маси тіла зберігалася.

#### Контроль глікемії

Лікування протягом 26 тижнів препаратом Віктоза® у поєднанні з метформіном, глімепіридом або метформіном + розиглітазоном дало можливість досягти статистично достовірного ( $p < 0,0001$ ) і стабільного зниження концентрації порівняно з плацебо (Табл. 1 і 2).

Таблиця 1. Результати двох 26-тижневих досліджень. Віктоза 1,8 мг у комбінації з метформіном та Віктоза 1,8 мг у комбінації з глімепіридом

| Комбінована терапія з метформіном                          | 1,8 мг ліраглутиду + метформін <sup>3</sup>  | 1,2 мг ліраглутиду + метформін <sup>3</sup>  | Плацебо + метформін <sup>3</sup>  | Глімепірид <sup>2</sup> + метформін <sup>3</sup> |
|--|--|--|-----------------------------------|--|
| <i>N</i>   | 242  | 240  | 121                               | 242  |
| <b>Середній HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                       |  |  |                                   |  |
| Вихідний рівень  | 8,4  | 8,3  | 8,4                               | 8,4  |
| Зміни вихідного рівня                                      | □1,00  | □0,97  | 0,09                              | □0,98  |
| <b>Хворі (%), у яких досягнуто HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b> |  |  |                                   |  |
| Усі хворі  | 42,4   | 35,3   | 10,8                              | 36,3   |
| Попередня монотерапія ПЦЗ                                  | 66,3   | 52,8   | 22,5                              | 56,0   |
| <b>Середня маса тіла (кг)</b>                              |  |  |                                   |  |
| Вихідний рівень  | 88,0   | 88,5   | 91,0                              | 89,0   |
| Зміни вихідного рівня                                      | □2,79  | □2,58  | □1,51                             | 0,95   |
| Комбінована терапія з глімепіридом                         | 1,8 мг ліраглутиду + глімепірид <sup>2</sup> | 1,2 мг ліраглутиду + глімепірид <sup>2</sup> | Плацебо + глімепірид <sup>2</sup> | Розиглітазон 1 + глімепірид <sup>2</sup>         |
| <i>N</i>   | 234  | 228  | 114                               | 231  |
| <b>Середній HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                       |  |  |                                   |  |
| Вихідний рівень  | 8,5  | 8,5  | 8,4                               | 8,4  |

|   |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|
| Зміни вихідного рівня   | □1,13 | □1,08 | 0,23  | □0,44 |
| <b>Хворі (%), у яких досягнуто <i>HbA<sub>1c</sub></i> &lt;7%</b> |       |       |       |       |
| Усі хворі   | 41,6  | 34,5  | 7,5   | 21,9  |
| Попередня монотерапія ПЦЗ   | 55,9  | 57,4  | 11,8  | 36,1  |
| <b>Середня маса тіла (кг)</b>                                     |       |       |       |       |
| Вихідний рівень   | 83,0  | 80,0  | 81,9  | 80,6  |
| Зміни вихідного рівня   | □0,23 | 0,32  | □0,10 | 2,11  |

<sup>1</sup>Розиглітазон 4 мг/добу; <sup>2</sup>глімепірид 4 мг/добу; <sup>3</sup>метформін 2000 мг/добу.

Таблиця 2. Результати двох 26-тижневих досліджень. Віктоза<sup>□</sup> у комбінації з метформіном + розиглітазон та Віктоза<sup>□</sup> у комбінації з глімепіридом + метформін.

| Комбінована терапія метформіном + розиглітазон               | 1,8 мг ліраглутиду + метформін <sup>2</sup> + розиглітазон <sup>3</sup>    | 1,2 мг ліраглутиду + метформін <sup>2</sup> + розиглітазон <sup>3</sup> | Плацебо + метформін <sup>2</sup> + розиглітазон <sup>3</sup>    | Немає даних   |
|--|--|---|---|---|
| <i>N</i>   | 178  | 177   | 175   |   |
| <b>Середній <i>HbA<sub>1c</sub></i> (%)</b>                  |  |   |   |   |
| Вихідний рівень  | 8,56   | 8,48  | 8,42  |   |
| Зміни від вихідного  | □1,48  | □1,48   | □0,54   |   |
| <b>Хворі (%), які досягли <i>HbA<sub>1c</sub></i> &lt;7%</b> |  |   |   |   |
| Усі хворі  | 53,7   | 57,5  | 28,1  |   |
| <b>Середня маса тіла (кг)</b>                                |  |   |   |   |
| Вихідний рівень  | 94,9   | 95,3  | 98,5  |   |
| Зміни від вихідного  | □2,02  | □1,02   | 0,60  |   |
| <b>Комбінована терапія метформіном + глімепірид</b>          | <b>1,8 мг ліраглутиду + метформін<sup>2</sup> + глімепірид<sup>4</sup></b> | <b>Немає даних</b>  | <b>Плацебо + метформін<sup>2</sup> + глімепірид<sup>4</sup></b> | <b>Інсулін гларгін<sup>1</sup> + метформін<sup>2</sup> + глімепірид<sup>4</sup></b> |
| <i>N</i>   | 230  |   | 114   | 232   |
| <b>Середній <i>HbA<sub>1c</sub></i> (%)</b>                  |  |   |   |   |

|   |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|
| Вихідний рівень   | 8,3   | 8,3   | 8,1   |
| Зміни вихідного рівня   | □1,33 | □0,24 | □1,09 |
| <b>Хворі (%), у яких досягнуто <math>HbA_{1c}</math> &lt;7%</b> |       |       |       |
| Усі хворі   | 53,1  | 15,3  | 45,8  |
| <b>Середня маса тіла (кг)</b>                                   |       |       |       |
| Вихідний рівень   | 85,8  | 85,4  | 85,2  |
| Зміни вихідного рівня   | □1,81 | □0,42 | 1,62  |

<sup>1</sup>Хворому відомо, що він застосовує інсулін гларгін, доза препарату визначається згідно рекомендаціями інструкції, що наведена нижче. Дослідник має навчити хворого підбирати дози.

Інструкція з підбору дози інсуліну гларгіну

|  |  |
|--|--|
| Самовизначення концентрації глюкози у плазмі крові натще | Збільшення дози інсуліну гларгіну (МО) |
| <5,5 ммоль/л (<100 мг/100 мл) Цільовий рівень            | Не потрібно                            |
| >5,5 та <6,7 ммоль/л (>100 та <120 мг/100 мл)            | 0-2 МО <sup>a</sup>                    |
| □6,7 ммоль/л (≥ 120 мг/100 мл)                           | 2 МО                                   |

<sup>a</sup>Відповідно до індивідуальних рекомендацій дослідника під час попереднього візиту (наприклад, залежно від виникнення у хворого випадків гіпоглікемії).

<sup>2</sup>Метформін 2000 мг/добу;<sup>3</sup> розиглітазон 4 мг двічі на добу;<sup>4</sup> глімепірид 4 мг/добу.

При монотерапії препаратом Віктоза® пацієнтів, у яких до лікування рівень  $HbA_{1c}$  був вище 9,5%, відмічено його середнє зниження на 2,1%, а при комбінованому лікуванні – на 1,1-2,5%.

*Частка пацієнтів, у яких знизився рівень  $HbA_{1c}$*

Монотерапія препаратом Віктоза® призводила до статистично достовірно ( $p \leq 0,0007$ ) більшого (порівняно з лікуванням глімепіридом) відсотка пацієнтів, у яких після 52 тижнів лікування рівень  $HbA_{1c}$  став нижче 7%. При лікуванні протягом 26 тижнів препаратом Віктоза® у поєднанні з метформіном, сульфонілсечовиною або з метформіном і тiazолідинедіоном відмічений статистично достовірно ( $p \leq 0,0001$ ) більший відсоток пацієнтів, у яких рівень  $HbA_{1c}$  став  $\leq 6,5\%$  порівняно з монотерапією цими препаратами.

У ході всіх 26-тижневих комбінованих досліджень більше число пацієнтів досягло рівня  $HbA_{1c} < 7\%$  при застосуванні препарату Віктоза® як додаткової, а не замісної терапії.

*Рівень глюкози в плазмі крові натще*

Лікування препаратом Віктоза® або його комбінацією з одним або двома пероральними антидіабетичними препаратами призводило до зниження рівня глюкози в плазмі крові натще на 13-43,5 мг/дл (0,72-2,42 ммоль/л). Таке зниження спостерігається протягом перших 2 тижнів лікування.

*Рівень глюкози в плазмі крові після прийому їжі*

Препарат Віктоза® знижує рівень глюкози в плазмі крові після всіх 3-денних прийомів їжі на 31-49 мг/дл (1,68-2,71 ммоль/л).

*Функція бета-клітин*

У результаті клінічних досліджень препарату Віктоза® на підставі даних, отриманих за допомогою оцінки гомеостазу моделі функції бета-клітин (HOMA-B— *homeostasis model assessment for beta-cell function*), і значень відношення проінсулін/інсулін був зроблений висновок про поліпшення функціонального стану бета-клітин. Після лікування препаратом Віктоза® протягом 52 тижнів у групі пацієнтів з діабетом II типу (N = 29) було відмічено поліпшення першої і другої фаз секреції інсуліну.

#### *Маса тіла*

Монотерапія Віктозою® протягом 52 тижнів призводила до тривалого зниження маси.

За період лікування препаратом Віктоза® в поєднанні з метформіном, метформіном і глімепіридом або метформіном і розиглітазоном пацієнти стабільно втрачали від 1,0 до 2,8 кг маси тіла.

Більш виражене зменшення маси тіла спостерігалось у пацієнтів з високими значеннями індексу маси тіла до початку лікування.

Зменшення маси тіла при лікуванні препаратом Віктоза® відбувалося у пацієнтів незалежно від скарг на нудоту.

Лікування ліраглутидом у комбінації з метформіном знижує масу вісцелярної жирової тканини на 13-17%.

#### *Артеріальний тиск*

Протягом дослідження препарат Віктоза® знижував систолічний артеріальний тиск від початкових показників в середньому від 2,3 до 7 мм рт. ст.

Порівняно з активними препаратами порівняння це зниження становило від 1,9 до 4,5 мм рт. ст. Зниження систолічного артеріального тиску передувало зменшенню маси тіла.

#### *Інші клінічні дані*

У відкритому дослідженні порівнювали ефективність і безпечність препаратів Віктоза

(1,2 мг та 1,8 мг) та ситагліптину (інгібітору дипептидилпептидази 4) при лікуванні хворих, у яких не досягнуто належного контролю глікемії за допомогою метформіну (середній рівень  $HbA_{1C}$  = 8,5 %). Після 26 тижнів лікування обидві дози препарату Віктоза статистично вірогідно більш ефективно знижували концентрацію  $HbA_{1C}$  (1,24 % та 1,50 %), ніж ситагліптин (0,90 %,  $P < 0,0001$ ). У хворих, яких лікували препаратом Віктоза, відзначено більш значну втрату маси тіла (2,9 кг і 3,4 кг), ніж при лікуванні ситагліптином (1,0,

$p < 0,0001$ ). Проте тимчасова нудота більше спостерігалася у хворих, які одержували Віктозу (20,8% і 27,1%), порівняно з ситагліптином (4,6 %). Більш значне зниження рівня  $HbA_{1C}$ , що спостерігалось через 26 тижнів лікування препаратом Віктоза (1,2 мг та 1,8 мг), зберігалось і після 52 тижнів (1,29% та 1,51%) порівняно із ситагліптином (0,88 %,  $p < 0,0001$ ).

Переведення хворих після 52 тижнів лікування ситагліптином на лікування препаратом Віктоза (1,2 мг та 1,8 мг) сприяло подальшому статистично вірогідному зниженню концентрації  $HbA_{1C}$ , яке на 78-му тижні становило 0,24 % і 0,45 % (95 % ДІ: 0,41% - 0,07% та 0,67% - 0,23%), при цьому була відсутня формальна контрольна група.

У відкритому дослідженні за участю хворих, у яких не досягнуто належного контролю глікемії при лікуванні метформіном та/або сульфонілсечовиною (середній рівень  $HbA_{1C}$  =

8,3%), порівнювали ефективність і безпечність введення препарату Віктоза 1,8 мг (1 раз на добу) із введенням екзенатиду 10 мкг (двічі на добу). Після 26 тижнів лікування препарат Віктоза статистично вірогідно більш ефективно знижував концентрацію  $HbA_{1C}$  (1,12%), ніж екзенатид (0,79%), розрахункове розходження між групами становило 0,33% (95% ДІ: 0,47% - 0,18%). Кількість хворих, у яких концентрація  $HbA_{1C}$  стала нижче 7%, була достовірно більша серед тих, хто отримував препарат Віктоза (54,2%), порівняно з екзенатидом (43,4 %,  $p = 0,0015$ ).

При обох методах лікування маса тіла хворих зменшилася у середньому на 3 кг. Переведення хворих після 26 тижнів лікування екзенатидом на лікування препаратом Віктоза сприяло додатковому і статистично вірогідному зниженню рівня  $HbA_{1C}$ , яке на 40-му тижні становило 0,32% (95% ДІ: 0,41% - 0,24%). У цьому дослідженні також була відсутня формальна контрольна група. Протягом 26 тижнів лікування ліраглутидом серед 235 хворих виникло 12 серйозних ускладнень (5,1%), а при

лікуванні екзенатидом — 6 серйозних ускладнень (2,6%) серед 232 хворих. Не було стійкої залежності цих ускладнень з ураженням класів систем органів.

### *Фармакокінетика.*

#### *Абсорбція*

Після підшкірного введення ліраглутиду абсорбується повільно, максимальна концентрація досягається через 8-12 годин. Після підшкірного введення одноразової дози 0,6 мг ліраглутиду максимальна концентрація становила 9,4 нмоль/л. Після введення 1,8 мг ліраглутиду його середня рівноважна концентрація (AUC<sub>0-24</sub>) досягала приблизно 34 нмоль/л. Експозиція ліраглутиду збільшувалася пропорційно дозі. У одного і того ж пацієнта коефіцієнт варіації значення AUC після одноразового введення ліраглутиду становив 11%.

Абсолютна біодоступність ліраглутиду після підшкірного введення становить приблизно 55%.

#### *Розподіл*

Видимий об'єм розподілу після підшкірного введення становить 1147 л. Середній об'єм розподілу після внутрішньовенного введення ліраглутиду становить 0,07 л/кг. Ліраглутид екстенсивно зв'язується з білками плазми крові (>98%).

#### *Метаболізм*

Протягом 24 годин після одноразового введення дози радіоактивно міченого <sup>3</sup>H]-ліраглутиду здоровим добровольцям основним компонентом в плазмі крові був незмінений ліраглутид. У плазмі крові були виявлені в незначній кількості два метаболіти (0% і 5% загальної експозиції радіоактивності плазми). Ліраглутид метаболізується тими ж шляхами, що і великі білки. Спеціального органу, в якому здійснюється основний шлях елімінації, виявлено не було.

#### *Елімінація*

Після введення дози <sup>3</sup>H]-ліраглутиду в сечі і калі не було виявлено незміненого ліраглутиду. Тільки невелика частка контрольованої радіоактивності, що екскретується у вигляді метаболітів, зв'язаних з ліраглутидом, була виявлена в сечі (6%) і калі (5%). Радіоактивність в сечі і калом в основному екскретується протягом перших 6-8 діб у вигляді трьох метаболітів у незначній кількості відповідно.

Після одноразового підшкірного введення ліраглутиду середнє значення кліренсу становить приблизно 1,2 л/годину, тривалість періоду напіввиведення – приблизно 13 годин.

#### *Особливі групи пацієнтів*

*Пацієнти літнього віку.* На підставі даних з дослідження фармакокінетики у здорових добровольців і фармакокінетичного аналізу групи пацієнтів віком від 18 до 80 років був зроблений висновок, що вік не виявляє клінічно значущого впливу на фармакокінетику ліраглутиду.

*Стать.* На підставі даних фармакокінетичного аналізу популяції пацієнтів чоловічої і жіночої статі, а також фармакокінетичного дослідження у здорових добровольців був зроблений висновок, що стать не виявляє істотного клінічного впливу на фармакокінетику ліраглутиду.

*Етнічне походження.* На підставі даних фармакокінетичного аналізу групи пацієнтів європеоїдної, монголоїдної і негроїдної рас був зроблений висновок, що етнічне походження не виявляє будь-якого істотного клінічного впливу на фармакокінетику ліраглутиду.

*Ожиріння.* За даними фармакокінетичного аналізу популяції, величина індексу маси тіла не виявляє істотного впливу на значення показників фармакокінетики ліраглутиду.

*Порушення функції печінки.* Фармакокінетику ліраглутиду досліджували у пацієнтів з різним ступенем порушень функції печінки в ході дослідження з одноразовою дозою. Було показано, що у пацієнтів з легкими і помірними порушеннями функції печінки експозиція ліраглутиду знижувалася на 13-23% порівняно зі здоровими добровольцями.

У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (>9 балів за класифікацією Чайлда-П'ю) експозиція була істотно нижча (44%).

*Порушення функції нирок.* Експозиція ліраглутиду була знижена у пацієнтів з порушеннями функції нирок порівняно з особами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів з легкими порушеннями (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) вона знижувалася на 33%, з порушеннями помірної тяжкості (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) – на 14%, з тяжкими порушеннями (кліренс креатиніну <30 мл/хв) – на 27%, а на кінцевих стадіях захворювань нирок, що вимагають проведення діалізу, – на 28%.

#### Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані, отримані на базі традиційних досліджень з фармакології безпеки, токсичності повторних доз препарату або генотоксичності не виявили особливого ризику для людини.

Нелетальні пухлини С-клітин щитовидної залози були виявлені у щурів і мишей у ході 2-річних досліджень канцерогенності. У щурів не було виявлено збільшення частоти виникнення або тяжкості несприятливих ефектів (NOAEL – *no observed adverse effect level*). У мавп, що отримували лікування протягом 20 місяців, таких пухлин не виявлено. Пухлини у гризунів обумовлені негенотоксичним специфічним ГПП-1-рецептор-опосередкованим механізмом, до якого частково чутливі гризуни. Значущість цього механізму у людей достатньо низька, але не може бути повністю виключена. Розвитку інших пухлин при лікуванні препаратом Віктоза® не виявлено.

У ході експериментів на тваринах не було виявлено прямого шкідливого впливу на фертильність, проте при введенні найвищих доз відзначалося незначне підвищення ранньої ембріональної смертності. Введення препарату Віктоза® період середини вагітності спричиняло зниження маси тіла матері, уповільнення росту плода з нез'ясованим впливом на розвиток ребер у щурів і скелета у кроликів. При введенні препарату Віктоза® відзначено уповільнення росту новонароджених щурів, що зберігається в період відлучення відодування молоком у групі прийому високої дози. Залишається неясним, чи уповільнення росту новонароджених щурів обумовлене зниженням споживання ними молока в результаті прямого впливу ГПП-1 чи зменшенням молока у матері, що обумовлено зниженням калорійності споживаної їжі.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний ізотонічний розчин, рН = 8,15.

#### **Несумісність.**

Додавання до препарату Віктоза® будь-яких субстанцій може викликати деградацію ліраглутиду. Без проведення досліджень на сумісність цей препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

#### **Термін придатності.** 30 місяців.

Після першого застосування – 1 місяць.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C - 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати.

Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C - 8°C). Не заморожувати.

Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком.

**Упаковка.** Попередньо заповнена багатодозова одноразова шприц-ручка містить картридж ємністю 3 мл, виготовлений зі скла (тип 1) та закупорений з одного боку поршнем із бромбутилової гуми, а з іншого боку – пробкою з бромбутилової/поліізопренової гуми. Шприц-ручку зроблено з поліолефіну і поліацеталу.

Кожна шприц-ручка містить 3 мл розчину, що дає можливість ввести 30 доз по 0,6 мг, 15 доз по 1,2 мг або 10 доз по 1,8 мг.

Упаковка містить 1, 2 або 3 попередньо заповнених шприц-ручки.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** А/Т Ново Нордіск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark.

**Місцезнаходження.**

А/Т Ново Нордіск, Ново Алле, ДК-2880, Багсваерд, Данія. Тел. + 45 4444 8888 /

Novo Nordisk A/S, Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Tel + 45 4444 8888.