

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**МАНІНІЛ<sup>®</sup> 3,5**  
**(MANINIL<sup>®</sup> 3,5)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить глібенкламід (мікронізована форма) 3,5 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль картопляний, діоксид кремнію колоїдний безводний, метилгідроксіетилцелюлоза, магнію стеарат, барвник понсо 4R (E 124).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* плоскопаралельні таблетки рожевого кольору зі скошеними краями і рискою для поділу з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Сульфонаміди, похідні сульфонілсечовини.

Код АТХ А10В В01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Глібенкламід має гіпоглікемізуючу дію як у хворих на цукровий діабет II типу, так і у здорових людей, оскільки він підвищує секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, стимулюючи їх. Ця дія залежить від концентрації глюкози в середовищі, що оточує β-клітини.

*Фармакокінетика.*

Манініл<sup>®</sup> 3,5 швидко і майже повністю всмоктується після його перорального застосування. Одночасний прийом їжі суттєво на це не впливає. Зв'язування глібенкламід з білками плазми крові становить більше 98 %. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 1-2 години і становить 100 нг/мл після прийому 1,75 мг глібенкламід. Через 8-10 годин концентрація в сироватці знижується на 5-10 нг/мл, залежно від введеної дози. Період напіввиведення після внутрішньовенного введення становить близько 2 годин, а після перорального – 2-5 годин. Однак деякі дослідження вказують на те, що у хворих на діабет цей час може подовжуватись до 8-10 годин. Глібенкламід повністю метаболізується у печінці до кількох метаболітів, які не беруть суттєвої участі у цукрознижувальному ефекті глібенкламід. Метаболіти виводяться із сечею та жовчю приблизно в однакових кількостях, а їх повне виведення закінчується через 45-72 години. У хворих із пониженою функцією печінки виведення глібенкламід із плазми сповільнене. У хворих із нирковою недостатністю, залежно від ступеня порушення функції нирок, компенсаторно збільшується виведення метаболітів із сечею. При помірній недостатності (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв) сумарна елімінація залишається без змін, а при тяжкій нирковій недостатності можлива кумуляція.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Інсуліннезалежний діабет дорослих (цукровий діабет II типу), якщо інші заходи, як, наприклад, суворе дотримання дієти, зниження зайвої ваги тіла, достатня фізична активність не призвели до задовільної корекції рівня глюкози в крові.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини, до понсо 4R або до будь-якого компонента препарату. Підвищена чутливість до інших препаратів сульфонілсечовини, до сульфонамідів,

діуретиків, похідних сульфонаміду та до пробенециду – можливі перехрестні реакції. Інсулінзалежний цукровий діабет (цукровий діабет I типу), повна вторинна неефективність терапії глібенкламідом при цукровому діабеті II типу, метаболічний ацидоз, пре- або діабетична кома, стан після резекції підшлункової залози. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок.

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

При одночасному застосуванні Манінілу® 3,5 з іншими лікарськими засобами його дія може посилюватись або послаблюватись, тому треба проконсультуватися з лікарем стосовно застосування інших препаратів. *Посилення дії глібенкламіду (можлива поява гіпоглікемічних реакцій) можливе при одночасному застосуванні з іншими пероральними антидіабетичними препаратами та інсуліном, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, анаболічними стероїдами та чоловічими статевими гормонами, антидепресантними засобами (флюксетин, інгібітори MAO), бета-адреноблокаторами, похідними хінолону, хлорамфеніколом, клофібратом та його аналогами, похідними кумарину, дизопірамідом, фенфлураміном, міконазолом, парааміносаліциловою кислотою, пентоксифіліном (при застосуванні парентерально у високій дозі), пергексиліном, похідними піразолону, пробенецидом, саліцилатами, сульфонамідами, препаратами тетрациклінового ряду, тритокваліном, цитостатиками типу циклофосфаміду. *Послаблення дії глібенкламіду (можлива поява гіперглікемічних реакцій) можливе при одночасному застосуванні з ацетазоламідом, бета-адреноблокаторами, барбітуратами, діазоксидом, діуретиками, глюкагоном, ізоніазидом, кортикостероїдами, нікотинатами, похідними фенотіазину, фенітоїном, рифампіцином, гормонами щитовидної залози, жіночими статевими гормонами (гестагени, естрогени), симпатоміметиками. Блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів, клонідин та резерпін можуть як послаблювати, так і посилювати цукрознижувальну дію препарату. В окремих випадках пентамідин може призводити до тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії. Дія похідних кумарину може як посилюватись, так і послаблюватись.**

### ***Особливості застосування.***

Треба пам'ятати, що при одночасному застосуванні Манінілу® 3,5 з клонідином, бета-адреноблокаторами, гуанетидином та резерпіном може порушуватися сприйняття хворим симптомів-передвісників гіпоглікемії. Хворим з порушенням функції нирок або печінки чи зниженою функцією щитовидної залози, гіпофіза або кори надниркових залоз слід з особливою обережністю застосовувати препарат. У хворих літнього віку існує небезпека розвитку пролонгованої гіпоглікемії, тому їм глібенкламід слід призначати з особливою обережністю та ретельно контролювати їх стан на початку лікування. Цій віковій групі на початку лікування доцільніше застосовувати препарати сульфонілсечовини з більш коротшим часом дії. Хворі на діабет з ознаками церебрального склерозу та хворі, з якими утруднений контакт у цілому, схильні до більшої загрози розвитку гіпоглікемії. Значні інтервали між прийомами їжі, недостатнє забезпечення вуглеводами, незвичне фізичне навантаження, діарея або блювання підвищують ризик розвитку гіпоглікемії.

Прийом ліків, що діють на центральну нервову систему, і блокаторів β-адренорецепторів, а також автономна нейропатія можуть маскувати симптоми - передвісники гіпоглікемії.

Алкоголь, застосований одноразово у значній кількості та при його постійному застосуванні може непередбачуваним чином посилити або послабити дію препарату Манініл® 3,5. Постійне зловживання послаблювальними засобами може призвести до погіршення стану обміну речовин. При недотриманні схеми лікування або при наявності стресових ситуацій рівень цукру в крові може підвищуватись. Симптомами гіперглікемії можуть бути відчуття сильної спраги, сухість у роті, часте сечовипускання, свербіж, сухість шкіри, грибкові або інфекційні захворювання шкіри та зниження працездатності. При стресових ситуаціях (травма, операція, інфекційне захворювання, що супроводжується підвищенням температури тіла) може погіршитись обмін речовин, що може призвести до гіперглікемії, іноді настільки вираженої, що вона може вимагати тимчасового призначення хворому інсуліну. Хворий має бути поінформований про те, що при появі інших захворювань під час лікування Манінілом® 3,5

він має негайно проконсультуватися з лікарем. При недостатності в організмі глюкозо-6-фосфатдегідрогенази лікування препаратами сульфонілсечовини, у тому числі глібенкламідом, може спричинити гемолітичну анемію, тому слід вирішити питання про їх переведення на препарати, альтернативні похідним сульфонілсечовини. Хворим зі спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної малабсорбції Манініл® 3,5 застосовувати не слід.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Застосування глібенкламіду у період вагітності або годування груддю протипоказане.

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

При гіпоглікемії знижується здатність до концентрації уваги та швидкість реакцій. Хворим слід застосовувати запобіжні заходи для уникнення виникнення гіпоглікемії під час керування автомобілем та роботі з іншими механізмами. Це особливо важливо для тих хворих, у яких часто бувають випадки гіпоглікемії або відсутнє сприйняття симптомів-передвісників гіпоглікемії. У таких випадках треба переглянути доцільність керування автомобілем.

***Спосіб застосування та дози.***

Препарат призначає лікар. Обов'язкова корекція дієти. Дозування залежить від результатів дослідження рівня цукру в крові та сечі. Таблетки слід приймати перед їдою, не розжовувати та запивати достатньою кількістю рідини (краще 1 склянкою води). При призначенні дози, що становить більше двох таблеток препарату на добу, рекомендується всю кількість таблеток (дози) розподіляти на один прийом вранці і один - ввечері у співвідношенні 2:1. Дуже важливо застосовувати препарат кожен раз в один і той же час. Якщо хворий пропустив один прийом, то ніколи не можна це компенсувати прийомом вищої дози в наступний прийом. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Протягом лікування треба проводити регулярний контроль стану обміну речовин.

Терапію починати у разі можливості з якомога менших доз, перш за все це стосується хворих із підвищеною схильністю до гіпоглікемії та масою тіла менше 50 кг. Початкова доза становить від ½ (1,75мг глібенкламіду) до 1 (3,5мг глібенкламіду) таблетки Манінілу® 3,5 на добу; при недостатній корекції обміну речовин дозу слід поступово підвищувати, з інтервалами від кількох діб до одного тижня, до необхідної добової терапевтичної дози, що становить максимально 3 таблетки Манінілу® 3,5 на добу (що відповідає 10,5 мг глібенкламіду на добу). *Переведення хворого після застосування інших антидіабетичних препаратів.* Переведення на препарат Манініл® 3,5 слід виконувати дуже ретельно і розпочинати від 1/2 до 1 таблетки Манінілу® 3,5 (що відповідає 1,75 мг – 3,5 мг глібенкламіду на добу). *Пацієнти літнього віку. Пацієнти з порушенням функції нирок та печінки.* Хворим літнього віку, ослабленим або хворим із недостатнім харчуванням, а також із порушенням функції нирок або печінки початкову та підтримуючу дозу необхідно зменшити через можливість розвитку гіпоглікемії. Крім цього, зниження маси тіла хворого або зміна способу життя потребує коригування дози. *Комбінація з іншими антидіабетичними засобами.* Манініл® 3,5 можна призначати в якості монотерапії або у комбінації з метформіном. В обґрунтованих випадках хворим із непереносимістю метформіну показане додаткове призначення препаратів групи глітазону (розиглітазон, піоглітазон). Манініл® 3,5 також можна комбінувати з пероральними антидіабетичними препаратами, що не стимулюють викид бета-клітинами ендогенного інсуліну (гуармель або акарбоза). При вторинній неефективності терапії глібенкламідом (зниження продукції інсуліну у результаті виснаження бета-клітин) можна спробувати комбіноване лікування з інсуліном. Однак при повному припиненні секреції власного інсуліну організмом показана монотерапія інсуліном.

*Діти.*

Не застосовувати глібенкламід дітям.

### ***Передозування.***

Одноразове передозування або застосування незначно підвищених доз протягом тривалого часу можуть призвести до тяжкої пролонгованої гіпоглікемії, що становить загрозу життю.

При умисному передозуванні є небезпека затяжної гіпоглікемії, що має схильність до рецидивів після декількох днів успішного лікування. Симптоми передозування (гіпоглікемії): раптове потовиділення, посилене серцебиття, тремтіння, відчуття голоду, неспокій, відчуття повзання мурашок у ділянці рота, блідість, головний біль, сонливість, розлади сну, відчуття страху, непевність рухів, оборотні неврологічні симптоми (порушення мови та зору, явища паралічу або порушення чутливості). При прогресуючій гіпоглікемії хворий може втратити свідомість (гіпоглікемічна кома). У таких випадках шкіра на дотик волога та холодна, має місце тахікардія, гіпертермія, рухове збудження, гіперрефлексія, парези та позитивний рефлекс Бабінського, можуть з'явитися судоми.

*Лікування.* Гіпоглікемію легкого або середнього ступеня тяжкості хворий може усунути самостійно, застосовуючи цукор або їжу чи напої із високим його вмістом. Якщо гіпоглікемія носить тяжкий характер, то негайно треба звернутися за допомогою лікаря. При передозуванні та при наявності контакту з хворим слід викликати блювання та промити шлунок (при відсутності схильності до судом) і застосувати внутрішньовенне введення глюкози. Якщо хворий перебуває у несвідомому стані, треба негайно розпочати внутрішньовенне введення глюкози (40-80 мл 40 % розчину у вигляді ін'єкції, а надалі проводити інфузію 5-10 % розчину глюкози). При необхідності можна додатково ввести 1 мг глюкагону внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Якщо хворий не приходить до свідомості, цей захід слід повторити, а надалі може знадобитися проведення інтенсивної терапії. При затяжній гіпоглікемії вимагається спостереження за хворим протягом кількох діб з регулярним контролем рівня цукру в крові, та, при необхідності, проведення інфузійної терапії.

### ***Побічні реакції.***

*Порушення обміну речовин та харчування.* Збільшення маси тіла, гіпоглікемія, яка може набувати затяжний характер та призвести до тяжкої гіпоглікемії з комою, що загрожує життю хворого. При замаскованому перебігу гіпоглікемії, при автономній нейропатії або супутній терапії симпатолітичними засобами типові симптоми-передвісники гіпоглікемії можуть бути ослаблені або відсутні. Симптомами-передвісниками гіпоглікемії, є раптове потовиділення, посилене серцебиття, тремтіння, відчуття голоду, занепокоєння, відчуття повзання мурашок у ротовій порожнині, блідість шкіри, головний біль, сонливість, розлади сну, відчуття страху, непевненість рухів, оборотні неврологічні симптоми (наприклад, порушення мовлення та зору, явища паралічу або порушення чутливості).

*З боку органів зору.* Розлади зору та акомодатії, особливо на початку лікування. *З боку травного тракту.* Нудота, відчуття переповнення/вздуття у шлунку, блювання, біль у животі, діарея, відрижка, металічний смак у роті. Ці скарги мають мінущий характер і загалом не вимагають відміни препарату.

*З боку печінки та жовчного міхура.* Минуше підвищення АсаТ та АлаТ, лужної фосфатази, медикаментозний гепатит, внутрішньопечінковий холестаза, можливо, спричинені алергічною реакцією гіперергічного типу клітин печінки. Ці порушення мають оборотний характер після відміни препарату, але можуть призвести до печінкової недостатності, що загрожує життю.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини.* Свербіж, уртикарний висип, erythema nodosum, кореподібна або макулопапульозна екзантема, пурпура, фотосенсибілізація. Ці явища реакцій підвищеної чутливості мають оборотний характер, але дуже рідко можуть перейти у загрозові для життя стани, що супроводжуються задишкою та значним зниженням артеріального тиску, аж до розвитку шоку. Реакції гіперчутливості, включаючи висип, артралгію, лихоманку, протеїнурію та жовтеницю; алергічний васкуліт, що становить загрозу життю. При появі шкірних реакцій треба звернутися до лікаря.

*З боку системи крові та лімфатичної системи.* Тромбоцитопенія, лейкопенія, еритропенія, гранулоцитопенія аж до розвитку агранулоцитозу, апластична анемія, еозинофілія. В окремих

випадках: панцитопенія, гемолітична анемія. Зазначені зміни картини крові мають оборотний характер після відміни препарату, але дуже рідко можуть становити загрозу для життя.

*Інші побічні дії.* Слабка діуретична дія, оборотна протеїнурія, гіпонатріємія, дисульфірамоподібна реакція, перехресна алергія із сульфонамідами, похідними сульфонамідів та пробенецидом, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону. Понсо 4 R може спричинити алергічні реакції.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці!

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

Флакон із прозорого скла, що містить 120 таблеток.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Заявник.**

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/

BERLIN-CHEMIE AG.

**Місцезнаходження.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина./

Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

**Виробники, що виконує випуск серії:**

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/

BERLIN-CHEMIE AG.

**Місцезнаходження.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина./

Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.