

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МАНІНІЛ[®] 5
(MANINIL[®] 5)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить глібенкламід 5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, желатин, магнію стеарат, тальк, понсо 4R (E 124).

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Сульфонаміди, похідні сульфанілсечовини. Код АТХ А10В В01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетика.

Після перорального застосування глібенкламід швидко і майже повністю всмоктується. Одночасний прийом їжі суттєво на це не впливає. Зв'язування глібенкламід з білками плазми крові становить більше 98 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2,5 години і становить 100 нг/мл. Через 8-10 годин концентрація у сироватці крові знижується, залежно від введеної дози, на 10-20 нг/мл. Період напіввиведення після внутрішньовенного введення становить близько 2 годин, а після перорального – 7 годин. Однак деякі дослідження вказують на те, що у хворих на діабет цей час може подовжуватися 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 їхнє повне виведення закінчується через 45-72 години. У хворих зі зниженою функцією печінки виведення глібенкламід з плазми сповільнене. У хворих із нирковою недостатністю, залежно від ступеня порушення функції нирок, компенсаторно збільшується виведення метаболітів із сечею. При помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) сумарна елімінація залишається без змін, а при тяжкій недостатності нирок можлива кумуляція.

Клінічні характеристики.

Показання. Інсуліннезалежний діабет дорослих (цукровий діабет II типу), якщо інші заходи, як, наприклад, суворе дотримання дієти, зниження зайвої маси 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, сульфонамідних діуретиків та до пробенециду. У

випадках цукрового діабету, і коли вимагається лікування інсуліном: інсулінзалежний цукровий діабет (цукровий діабет I типу), повна вторинна неефективність терапії глібенкламідом при цукровому діабеті II типу, метаболізм з ухилом у бік ацидозу, прекома або діабетична кома, стан після резекції підшлункової залози. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок. Період вагітності або годування груддю. Застосування разом з препаратом босентан.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При одночасному застосуванні препарату Манініл® 5 з іншими лікарськими засобами його дія може посилюватись або послаблюватись, тому треба проконсультуватися з лікарем щодо застосування інших препаратів.

Посилення дії глібенкламиду (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 (флуоксетин, інгібітори MAO), бета-адреноблокаторами, похідними хінолону, хлорамфеніколом, клофібратом та його аналогами, похідними кумарину, дизопірамідом, фенфлураміном, міконазолом, парааміносаліциловою кислотою, пентоксифіліном (що введений парентерально у високій дозі), пергексиліном, похідними піразолону, пробенецидом, саліцилатами, сульфонамідами, препаратами тетрациклінового ряду, тритокваліном, цитостатиками типу циклофосфаміду.

Прийом блокаторів бета-адренергічних рецепторів, клонідину, гуанетидину і резерпіну може знижувати сприйняття ранніх симптомів гіпоглікемії.

Зниження дії глібенкламиду (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 H₂-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.

Босентан: У пацієнтів, які отримували глібенкламід одночасно з босентаном, спостерігалось зростання частоти підвищення рівня печінкових ферментів. І глібенкламід, і босентан пригнічують функцію насоса, що виводить жовчні солі з клітини. Це призводить до внутрішньоклітинного накопичення жовчних солей, які мають цитотоксичний ефект, тому таку комбінацію використовувати не слід.

Особливості застосування. Сприйняття тривожних ознак низького рівня глюкози у крові може бути послаблене, якщо пацієнт страждає на автономні нервовпатії. При застосуванні препарату хворим із порушенням функції нирок або печінки чи зниженою функцією щитовидної залози, гіпофізу або кори надниркових залоз вимагається особлива обережність. 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. У цій віковій групі за певних умов спочатку доцільніше застосовувати препарати сульфанілсечовини з коротшим часом дії. Хворі на діабет з ознаками церебрального склерозу та хворі, з якими утруднений контакт взагалом, схильні до більшої загрози розвитку гіпоглікемії. Значні інтервали між прийомами їжі, недостатнє забезпечення вуглеводами, незвичне фізичне навантаження, діарея або блювання можуть підвищувати ризик розвитку гіпоглікемії. Алкоголь, застосований неодноразово у значній кількості, та при його постійному застосуванні може непередбачуваним чином посилити або послабити дію препарату Манініл® 5. Постійне зловживання проносними засобами

може призвести до погіршення стану обміну речовин. При недотриманні плану лікування, при недостатній цукрознижувальній дії препарату або при наявності стресових ситуацій рівень цукру в крові може підвищуватись. Симптомами гіперглікемії можуть бути відчуття сильної спраги, сухості у роті, часте сечовипускання, свербіж, сухість шкіри, грибокві або інфекційні захворювання шкіри та зниження працездатності. При незвичних стресових ситуаціях (травма, операція, інфекційне захворювання, що супроводжується підвищенням температури тіла) може погіршитись обмін речовин, що може призвести до гіперглікемії іноді настільки значної, що може вимагати тимчасового переведення хворого на інсулін. Пацієнтів слід проінформувати про нагальну необхідність без зволікання проконсультуватися з лікарем у випадках розвитку інших захворювань під час лікування Манінілом® 5. Пацієнтів також слід проінструктувати про те, що у разі зміни лікуючого лікаря (наприклад, при стаціонарному лікуванні, у зв'язку з нещасним випадком, хворобою чи відпусткою), їм слід звернути увагу нового лікаря на наявність цукрового діабету. У хворих із недостатністю в організмі глюкозо-6-фосфатдегідрогенази лікування препаратами сульфанілсечовини, у тому числі глібенкламідом, може спричинити гемолітичну анемію, тому слід вирішити питання про їх переведення на препарати, альтернативні похідним сульфанілсечовини. Хворим зі спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції Манініл® 5 застосовувати не слід.

Деякі пацієнти можуть потребувати контролю за прийомом таблеток з боку людей, які за ними доглядають.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування глібенкламіду вагітним та у період годування груддю протипоказане. Якщо це можливо, терапію пероральними протидіабетичними засобами необхідно відкласти перед плануванням вагітності. Контроль діабету інсуліном є терапією вибору у період вагітності або годуванням груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Гіпоглікемія може знижувати здатність до концентрації уваги та реакцію хворого. Це може становити ризик, якщо пильна увага і швидка реакція необхідні під час керування автомобілем або під час роботи з іншими механізмами. Хворим слід застосовувати заходи безпеки для уникнення гіпоглікемії під час керування автомобілем та під час роботи з іншими механізмами. Це особливо важливо для хворих, у яких часто бувають випадки гіпоглікемії або відсутнє сприйняття симптомів-передвісників гіпоглікемії. У таких випадках треба вирішити питання про доцільність керування автомобілем.

Спосіб застосування та дози. Препарат слід призначати лише за призначенням лікаря та обов'язково з корекцією дієти. Дозування залежить від результатів дослідження стану обміну речовин (рівень цукру в крові та сечі). Контроль рівня цукру в крові та сечі необхідний при переході з іншого гіпоглікемічного засобу.

Перше та наступні призначення. Терапію розпочинати, за можливості, з якомога менших доз, перш за все це стосується хворих із підвищеною схильністю до гіпоглікемії або масою тіла менше 50 кг. Перше призначення становить від ½ до 1 таблетки препарату Манініл® 5 (що відповідає 2,5-5 мг глібенкламіду) на добу. При недостатній корекції метаболічного стану дозу слід поступово підвищувати з інтервалами від кількох діб до одного тижня, до необхідної добової терапевтичної дози. Максимальна доза становить 3 таблетки препарату Манініл® 5 (що відповідає 15 мг глібенкламіду) на добу.

Переведення хворого із застосування інших антидіабетичних препаратів. Лікарю слід виконувати переведення на препарат Манініл® 5 дуже ретельно і розпочинати від

½ таблетки (2,5 мг глібенкламіду) до 1 таблетки (5 мг глібенкламіду) препарату Манініл® 5 на добу.

Підбір дози. Хворим літнього віку, ослабленим або хворим із недостанім харчуванням, а також із порушенням функції нирок або печінки початкову та підтримуючу дозу необхідно зменшити через можливість розвитку гіпоглікемії. При зниженні маси тіла хворого або зміні способу життя треба вирішити питання про коригування дози. *Комбінація з іншими антидіабетичними засобами.* Манініл® 5 може бути використаний окремо (монотерапії) або в комбінації з метформіном. В обґрунтованих випадках хворим із непереносимістю метформіну може бути показане додаткове призначення препаратів групи глітазону (розіглітазон, піоглітазон). Манініл® 5 також можна комбінувати з пероральними антидіабетичними препаратами, що не стимулюють викид бета-клітинами ендogenous інсуліну (гуармель або акарбоза). При появі вторинної неефективності терапії глібенкламідом (зниження продукування інсуліну в результаті виснаження бета-клітин) можна спробувати комбіноване лікування з інсуліном. Однак при повному припиненні секреції власного інсуліну організмом показана монотерапія інсуліном.

Слід проконсультуватися з лікарем, якщо у пацієнта створюється враження, що ефект Манініл® 5 занадто сильний чи занадто слабкий.

Хворі не повинні припиняти лікування або змінювати дозу чи діабетичну дієту без консультації з лікарем.

У разі необхідності зміни, пацієнт повинен проконсультуватися з лікарем заздалегідь.

Режим та тривалість лікування. Таблетки слід приймати перед їдою, не розжовуючи, та запивати достатньою кількістю рідини (краще склянкою води). Добову дозу, що становить не більше 2 таблеток препарату, слід прийняти перед сніданком. При добовій дозі, що становить більше

2 таблеток препарату, рекомендується усю кількість розподіляти на один ранковий та один вечірній прийоми у співвідношенні 2:1. Дуже важливо застосовувати препарат кожного разу в один і той же час. Якщо хворий помилково пропустив один прийом, не слід наступний прийомом доповнювати більш високою дозою.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Протягом лікування треба проводити регулярний контроль рівня глюкози в крові та сечі; крім того, рекомендується додатково визначати такі параметри як рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та/або фруктозаміну, а також інші показники (наприклад рівень ліпідів крові).

Діти. Застосовувати глібенкламід дітям не слід, оскільки відсутній достатній клінічний досвід.

Передозування. Одноразове передозування або застосування незначно підвищених доз протягом тривалого часу можуть призвести до тяжкої пролонгованої гіпоглікемії, що становить загрозу для життя. У разі передозування та умисного зловживання препаратом очікується розвиток тривалої гіпоглікемії, яка має тенденцію до нормалізації після успішно проведеної початкової терапії даного стану. Симптоми передозування (гіпоглікемічного шоку): раптове потовиділення, посилене серцебиття, тремтіння, відчуття голоду, неспокій, парестезії у ділянці рота, блідість шкірних покривів, головний біль, розлади сну (сонливість, порушення сну), лякливість, непевність рухів, оборотні неврологічні випадання (порушення мовлення та зору, поява паралічу або порушення чутливості). При прогресуючій гіпоглікемії хворий може втратити контроль над своїм станом та втратити свідомість (гіпоглікемічний шок). 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 з високим його вмістом. Тому вони повинні завжди носити з собою 20 г глюкози. Пацієнти повинні повідомити лікаря, коли гіпоглікемія сталася в корекції дози, якщо це

необхідно. Якщо гіпоглікемія носить тяжкий характер, то негайно треба звернутися за допомогою лікаря. При випадковому отруєнні та за умови, що з хворим можна встановити контакт, слід викликати блювання та провести промивання шлунка (при відсутності схильності до судом) та застосувати внутрішньовенне введення глюкози. Якщо хворий втратив свідомість, слід 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. При оцінці побічних дій за основу прийняті наступні значення частоти виникнення: дуже часто ($\geq 10\%$), часто ($< 10\%$ але $\geq 1\%$), іноді ($< 1\%$ але $\geq 0,1\%$), рідко ($< 0,1\%$ але $\geq 0,01\%$), дуже рідко ($< 0,01\%$), невідомі (не можуть бути оцінені за наявними даними). **Порушення обміну речовин та харчування.** Часто: гіпоглікемія є найбільш поширеним небажаним ефектом, пов'язаним з прийомом глібенкламіду (детальна інформація наведена у розділі (*Передозування*), збільшення маси тіла. Даний небажаний ефект терапії глібенкламідом може бути тривалим і призводити до розвитку тяжкої гіпоглікемії, що супроводжується гіпоглікемічною комою із загрозою для життя.

З боку органів зору. Дуже рідко: розлади зору та акомодатії, особливо на початку лікування. **З боку травного тракту.** Іноді: нудота, відчуття переповнення шлунка, блювання, біль у животі, діарея, відрижка, металічний присмак у роті. Ці скарги мають мимолетний характер і не вимагають відміни препарату.

З боку печінки та жовчного міхура. Дуже рідко: минуле підвищення АсАТ та АлАТ, лужної фосфатази, медикаментозний гепатит, внутрішньопечінковий холестаза, що, можливо, спричинені алергічною реакцією гіперергічного типу клітин печінки. Ці порушення мають оборотний характер після відміни препарату, але можуть призвести до печінкової недостатності, що загрожує життям.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Іноді: свербіж, уртикарний висип, erythema nodosum, кореподібна або макулопапульозна екзантема, пурпура, світлочутливість. Ці явища реакцій підвищеної чутливості мають оборотний характер, але дуже рідко можуть перейти у загрозливі для життя стани, що супроводжуються ядухою та зниженням артеріального тиску, дуже рідко, аж до розвитку шоку. Дуже рідко: генералізовані реакції підвищеної чутливості, що супроводжуються шкірним висипом, артралгією, пропасницею, протеїнурією та жовтяницею; алергічний васкуліт, що становить загрозу для життя. При появі шкірних реакцій треба звернутися до лікаря.

З боку системи крові та лімфатичної системи. Рідко: тромбоцитопенія. Дуже рідко: лейкоцитопенія, еритроцитопенія, гранулоцитопенія, аж до розвитку агранулоцитозу. В окремих випадках: панцитопенія, гемолітична анемія. Анемія, еозинофілія, апластична анемія були зареєстровані на тлі сульфонамідів. Перераховані зміни картини крові мають оборотний характер після відміни препарату, але дуже рідко можуть становити загрозу для життя.

Інші побічні дії. Дуже рідко: слабка діуретична дія, оборотна протеїнурія, гіпонатріємія, дисульфірамоподібна реакція, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, перехресна алергія з сульфонамідами, похідними сульфонамідів та пробенецидом. Понсо 4 R може спричинити алергічні реакції.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 25 ° C і в захищеному від вологості місці!

Упаковка. Флакон із прозорого скла, що містить 120 таблеток; 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ /

BERLIN- CHEMIE AG.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина / Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

Заявник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/

BERLIN- CHEMIE AG.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина / Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.