

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
МАНІНІЛ 3,5
(MANINIL 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.

Фармакотерапевтична група.

Пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Сульфонаміди, похідні сульфанілсечовини. Код АТС А10В В01.

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 сульфонамідів та до пробенециду. У таких випадках цукрового діабету, коли вимагається лікування інсуліном: інсулінзалежний цукровий діабет (цукровий діабет I типу), повна вторинна неефективність терапії глібенкламідом при цукровому діабеті II типу, метаболізм з ухилом в бік ацидозу, пре- або діабетична кома, стан після резекції підшлункової залози. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок. Вагітність та період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Препарат має призначатися лише за вказівкою лікаря та обов'язково із корекцією дієти. Дозування залежить від результатів дослідження рівня цукру в крові та сечі. *Перше та наступні призначення.* Терапію починають, за можливості, з якомога менших доз, перш за все це стосується хворих з підвищеною схильністю до гіпоглікемії та масою тіла менше 50 кг. Перше призначення становить від ½ до 1 таблетки Манінілу 3,5 (що відповідає 1,75 мг - 3,5 мг глібенкламідів на добу); за недостатньої корекції обміну речовин дозу поступово підвищують, з інтервалами від декількох днів до одного тижня, до необхідної добової терапевтичної дози, що становить максимально 3 таблетки Манінілу 3,5 (що відповідає 10,5 мг глібенкламідів на добу). *Переведення хворого із застосування інших антидіабетичних препаратів.* Переведення на препарат Манініл 3,5 слід виконувати дуже ретельно і розпочинати від ½ до 1 таблетки Манінілу 3,5 (що відповідає 1,75 мг - 3,5 мг глібенкламідів на добу). *Підбір дози.* Хворим літнього віку, ослабленим або хворим із недостатнім харчуванням, а також із порушенням функції нирок або печінки початкову та підтримуючу дозу необхідно знизити через можливість розвитку гіпоглікемії. Крім цього, при зниженні маси тіла хворого або при зміні способу життя, треба вирішити питання про коригування дози. *Комбінація з іншими антидіабетичними засобами.* Манініл 3,5 можливо призначати в якості монотерапії або в комбінації з метформіном. В обґрунтованих випадках хворим із непереносимістю метформіну може бути показане додаткове призначення препаратів групи глітазону (розиглітазон, піоглітазон). Манініл 3,5 також можна комбінувати з пероральними антидіабетичними препаратами, що не стимулюють викид бета-

клітинами ендogenous інсуліну (гуармель або акарбоза). При вторинній неефективності терапії глібенкламідом (зниження продукції інсуліну в результаті виснаження бета-клітин) можна спробувати комбіноване лікування з інсуліном. Однак при повному припиненні секреції власного інсуліну організмом показана монотерапія інсуліном. *Спосіб та тривалість лікування.* Таблетки слід приймати перед їдою, не розжовувати та запивати достатньою кількістю рідини (краще стаканом води). За добової дози, що становить більше двох таблеток препарату, рекомендується усю кількість розподіляти на один ранішній та один вечірній прийоми 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 більш високої дози. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Протягом лікування треба проводити регулярний контроль стану обміну речовин.

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 $\geq 0,1\%$), рідкі ($< 0,1\%$ але $\geq 0,01\%$), дуже рідкі ($< 0,01\%$ або випадки невідомі). *Порушення обміну речовин та харчування.* Часто: збільшення маси тіла, гіпоглікемія, яка може набувати затяжний характер та призвести до тяжкої гіпоглікемії з комою, що загрожує життю хворого. За дуже “замаскованого” перебігу гіпоглікемії, при автономній нейропатії або супутній терапії симпатолітичними засобами, типові симптоми-передвісники гіпоглікемії можуть бути ослаблені або відсутні. Симптомами-передвісниками гіпоглікемії, на які може звернути увагу хворий або його оточення, є раптове потовиділення, посилене серцебиття, тремтіння, відчуття голоду, занепокоєння, відчуття “повзання мурашок” в ділянці рота, блідість шкіри, головний біль, сонливість, розлади сну, лякливність, невпевненість в рухах, минулі неврологічні випадіння (наприклад, порушення мови та зору, явища паралічу або порушення чутливості). Більш детальна інформація стосовно стану гіпоглікемії наведена у розділі “Передозування”. *Порушення з боку очей.* Дуже рідко: розлади зору та акомодатії, особливо на початку лікування. *Порушення з боку травного тракту.* Іноді: нудота, відчуття переповнення/розпирання в шлунку, блювання, біль в животі, понос, відрижка, металічний смак в роті. Ці скарги мають мимолетний характер і, загалом, не вимагають відміни препарату. *Порушення функції печінки та жовчного міхура.* Дуже рідко: минуле 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. *Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.* Іноді: свербіж, уртикарний висип, erythema nodosum, кореподібна або макулопапульозна екзантема, пурпура, фотосенсебілізація. Ці явища реакцій підвищеної чутливості мають оборотний характер, але, дуже рідко, можуть перейти в загрозливий для життя стани, що супроводжуються задишкою та значним зниженням артеріального тиску, аж до розвитку шоку. Дуже рідко: генералізовані реакції підвищеної чутливості, що супроводжуються шкірним висипом, артралгією, пропасницею, протеїнурією та жовтухою; алергічний васкуліт, що становить загрозу життю. При появі шкірних реакцій треба звернутися до лікаря. *Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.* Рідко: тромбоцитопенія. Дуже рідко: лейкопенія, еритропенія, гранулоцитопенія, аж до розвитку агранулоцитозу. В окремих випадках: панцитопенія, гемолітична анемія. 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, перехресна алергія із сульфонамідами, похідними сульфонамідів та пробенецидом. Понсо 4 R може спричинити алергічні реакції.

Передозування. Одноразове передозування або застосування незначно підвищених доз протягом тривалого часу можуть призвести до тяжкої, пролонгованої гіпоглікемії, що становить загрозу для життя. Симптоми передозування (гіпоглікемії): раптове потовиділення, посилене серцебиття, тремтіння, відчуття голоду, неспокій, відчуття “повзання мурашок” в ділянці рота, блідість, головний біль, сонливість, розлади сну, лякливність, непевність рухів, оборотні неврологічні симптоми (порушення мови та зору, поява паралічу або порушення чутливості). При прогресуючій гіпоглікемії

хворий може 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 із високим його вмістом. Якщо гіпоглікемія носить тяжкий характер, то негайно треба звернутися за допомогою лікаря. При випадковому отруєнні та при наявності контакту з хворим слід викликати блювання та провести промивання шлунку (за відсутності схильності до судом) і застосувати внутрішньовенне введення глюкози. Якщо хворий перебуває в 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). За необхідності можна додатково ввести 1 мг глюкагону внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Якщо хворий не приходить до свідомості, цей захід повторюють, а надалі може знадобитися проведення інтенсивної терапії. При затяжній гіпоглікемії вимагається спостереження за хворим протягом декількох діб з регулярним контролем рівня цукру в крові, та, за необхідності, проведення інфузійної терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування глібенкламиду у вагітних та у період годування груддю протипоказане.

Діти. Глібенкламід у дітей не застосовують.

Особливості застосування. Треба пам'ятати, що при одночасному застосуванні Манінілу 3,5 з клонідином, бета-адреноблокаторами, гуанетидином та резерпіном може порушуватись сприйняття хворим симптомів-передвісників гіпоглікемії. У хворих з обмеженням функції нирок або печінки чи пониженою функцією щитоподібної залози, гіпофізу або кори наднирникових залоз вимагається особлива обережність. У хворих літнього віку існує небезпека розвитку пролонгованої гіпоглікемії, тому їм глібенкламід призначається з особливою обережністю та ретельно контролюється їх стан на початку лікування. В цій віковій групі, за певних умов, доцільніше застосовувати спершу препаратів сульфанілсечовини з більш коротким часом дії. Хворі на діабет із ознаками церебрального склерозу та хворі, з якими утруднений контакт в цілому, схильні до більшої загрози розвитку гіпоглікемії. Значні інтервали між прийомами їжі, недостатнє забезпечення вуглеводами, незвичне фізичне навантаження, понос або блювання можуть сприяти високому ризику розвитку гіпоглікемії. Алкоголь, застосований неодноразово в значній кількості, та при його постійному застосуванні може непередбачуваним чином посилити або послабити дію препарату Манініл 3,5. Постійне зловживання послаблюючими засобами може призвести до погіршення стану обміну речовин. При недотриманні плану лікування або при недостатній цукрознижувачій дії препарату, або при наявності особливо 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 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. Хворий має бути поінформований про те, що при появі інших захворювань під час лікування Манінілом 3,5 він має негайно проконсультуватися з лікарем. У хворих на недостатність в організмі глюкозо-6-фосфатдегідрогенази лікування препаратами сульфанілсечовини, у тому числі глібенкламідом, може викликати гемолітичну анемію, тому слід вирішити питання про їх переведення на препарати, альтернативні похідним сульфанілсечовини. Хворі із спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної малабсорбції Манініл 3,5 застосовувати не слід.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Гіпоглікемія може знижувати здатність до концентрації уваги та реакцію хворого, що може становити ризик в тих випадках, коли це необхідно. Хворим слід застосовувати заходи безпеки для уникнення 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 вирішити питання про доцільність керування автомобілем.

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 проконсультуватись із лікарем стосовно застосування інших препаратів. *Посилення дії глібенкламїду (можлива поява гіпоглікемічних реакцій) можливе при одночасному застосуванні з:* іншими пероральними антидіабетичними препаратами та інсуліном, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, анаболічними стероїдами та чоловічими статевими гормонами, антидепресантними засобами (флюксетин, інгібітори МАО), 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 циклофосфамїду. *Послаблення дії глібенкламїду (можлива поява гіперглікемічних реакцій) можливе при одночасному застосуванні з:* ацетазоламідом, бета-адреноблокаторами, барбітуратами, діазоксидом, діуретиками, глюкогоном, ізоніазидом, кортикостероїдами, нікотинатами, похідними фенотіазину, фенітоїном, рифампіцином, гормонами щитоподібної залози, жіночими статевими гормонами (гестагени, естрогени), симпатоміметиками. Блокатори H₂-рецепторів, клонїдин та резерпін можуть як послаблювати, так і посилювати цукрознижуючу дію препарату. В окремих випадках пентамідин може призводити до тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії. Дія похідних кумарину може як посилюватись, так і послаблюватись.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Глібенкламїд 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 3,5 швидко і майже повністю всмоктується після його перорального застосування. Одночасний прийом їжі суттєво на це не впливає. Зв'язування глібенкламїду з білками плазми становить більше 98 %. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 1-2 години і становить після прийому 1,75 мг глібенкламїду 100 нг/мл. Через 8-10 годин концентрація в сироватці знижується, залежно від введеної дози, на 5-10 нг/мл. 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. Глібенкламїд повністю метаболізується в печінці до декількох метаболітів, які не беруть суттєвої участі в цукрознижуючому ефекті глібенкламїду. 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 глібенкламїду із 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 за тяжкої недостатності нирок можлива кумуляція.

Фармацевтичні характеристики.

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

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

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С! Зберігати в оригінальній упаковці! Зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка. Флакон із прозорого скла, що містить 120 таблеток.

