



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Maninil® 3,5

Манинил® 3,5



682/27.09.05 *Милет***1. Търговско име на лекарствения продукт****Maninil® 3,5**
Манинил® 3,5**2. Количествен и качествен състав***Лекарствено вещество*

Една таблетка Maninil® 3,5 съдържа 3,5 mg glibenclamide.

Помощни вещества

Вж. т. 6.1. "Списък на помощните вещества и техните количества".

3. Лекарствена форма

Таблетка

4. Клинични данни**4.1 Показания**

Неинсулин-зависим захарен диабет (диабет тип 2, диабет при възрастни), когато не може да се постигне метаболитен контрол само с диета, физическа активност и намаление на телесното тегло.

Приложението на това лекарство не изключва необходимостта от стриктно спазване на диетата, препоръчана от лекуващия лекар.

В началото на вторична резистентност може да се започне комбинирано лечение с инсулин. Въпреки това в случаи на пълна липса на ендогенна секреция на инсулин при диабет тип 2, не може да се очаква продължителен ефект при комбинирано лечение с инсулин, освен действието на самия инсулин при монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Прецизиране на дозата Maninil® 3,5 при диабетици трябва да се осъществява само от лекар и заедно с подходяща диета. Дозата зависи от резултатите от метаболитните изследвания (глюкоза в кръв и урина).

В началото на лечението или при преминаване от друго перорално антидиабетно лекарство към Maninil® 3,5 се препоръчва постепенно увеличаване на дозата. Лечението започва с доза 1.75 mg glibenclamide дневно (1/2 таблетка Maninil® 3,5 един път дневно). Постепенно дозата се увеличава до терапевтично необходимата доза през интервали от няколко дни до една седмица и при редовен контрол на кръвната захар. Максимален ефект се постига с 10.5 mg glibenclamide дневно (3 таблетки Maninil® 3,5 дневно).

Дневна доза до 2 таблетки Maninil® 3,5 могат да бъдат приети цели, с достатъчно течност, еднократно сутрин преди закуска. Ако дозата е 3 таблетки, те трябва да се приемат 2 таблетки сутрини 1 вечер.

Важно е таблетките да се приемат по едно и също време всеки ден. Ако се пропусне един прием, не трябва да се прилага по-късно от 1-2 часа след определеното време – по-добре е да се пропусне приема. Следващата доза се приема по обичайното време. Пропуснатите приеми не трябва никога да се компенсират, като по-късно се приемат повече таблетки. При прием на лекарството не трябва да се пропуска храненето.

Maninil® 3,5 може да се комбинира с insulin, metformin, acarbose и guar gum.

Тъй като подобрението на метаболитния контрол води до по-добра чувствителност към инсулина, в хода на лечението нуждите от glibenclamide може да се



понижат. За да се избегне тежка хипогликемия може бързо да се наложи намаление на дозата или в случай на много ниски дневни дози – преустановяване на лечението.

Продължителността на лечението зависи от протичането на заболяването и се определя от лекуващия лекар.

Приложение у деца и юноши

Тъй като диабет тип 2 е рядък у юношите (MODY), приложението на Maninil® 3,5 в тази възраст е абсолютно изключение. При пациент с телесно тегло под 50 kg, лечението започва с възможно най-ниската дневна доза от 1.75 mg glibenclamide дневно (1/2 таблетка Maninil® 3,5 дневно). В останалите случаи дозировката е както при възрастни. Комбинацията с инсулин при диабет тип 1 е неефективна.

4.3 Противопоказания

Maninil® 3,5 не трябва да се приема при:

- инсулин-зависим диабет тип 1;
- пълна вторична резистентност към лечение с glibenclamide;
- диабетна кома и прекома;
- след резекция на панкреаса;
- при диабетни метаболитни нарушения (кетоацидоза и при анамнеза за това);
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min);
- тежка чернодробна недостатъчност;
- при данни за свръхчувствителност към glibenclamide, други сулфонилурейни, сулфонамиди, сулфонамидни диуретици или пробенецид (възможни са алергични кръстосани реакции) или към някой от другите съставки на лекарството;
- по време на бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на захарния диабет с това лекарство изисква редовен медицински контрол.

При пациенти в напреднала възраст е налице риск от продължителна хипогликемия. Поради това при тези пациенти дозировката се определя особено внимателно и са под близък медицински контрол.

Особено внимание е необходимо при пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като съществува повишен риск от поява на хипогликемии както поради нарушаването на фармакокинетиката на glibenclamide, така и поради нарушаване на регулаторните механизми с обратна връзка. При по-високи дози или повторен прием през кратки интервали, продължителността на действие вероятно е по-голяма, в сравнение с ниски дози.

Особено внимание е необходимо и при пациенти с нарушена бъбречна функция или хипотиреоидизъм, хипофизна или адренокортикална недостатъчност.

Висок риск за поява на хипогликемия има при продължително гладуване, недостатъчен прием на въглехидрати, необичайно физическо натоварване, консумация на голямо количество алкохол и особено при комбинацията от тези фактори.

Рискът от поява на хипогликемия е по-висок при диабетици с изразени симптоми на мозъчна склероза или при пациенти, които не спазват препоръките.



4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Ако пациентът се е лекувал продължително време с glibenclamide, прибавянето на друго лекарство може да повлияе прецизирането на дозата. Преустановяването на съпътстващо лечение също може да промени метаболитното равновесие.

Хипогликемичният ефект на glibenclamide може да бъде усилен от вещества, които забавят отделянето му от организма. Такива вещества са: сулфонамиди, хлорамфеникол, фенилбутазон, оксифенбутазон, азапропазон, сулфинпиразон, кумаринови производни, миконазол и фенираמידол.

Усилване хипогликемичния ефект на glibenclamide може да се очаква, при едновременен прием на лекарства, които потенцират понижаването на кръвната захар или такива, които повишават чувствителността към инсулин. Освен инсулин и други перорални антидиабетни лекарства като метформин и акарбоза, това са лекарства, които съдържат субстанции като салицилати, фенилбутазон, парааминосалицилова киселина, MAO-инхибитори, фенфлурамин, пентоксифилин (приложен парентерално във високи дози), окситетрациклин, анаболи, ACE инхибитори, деривати на клофибрат, флуоксетин, тритоквалин и фосфамидите циклофосфамид, ифосфамид, трофосфамид.

Продължителното приложение на симпатиколитични лекарства, като бета-блокери, резерпин, клонидин и гванетидин, може да допринесе за понижаването на кръвната захар. По-голямо клинично значение има фактът, че тези лекарства могат също да потиснат хормоналните и неврологични регулаторни механизми на обратна връзка при хипогликемията и да се намали чувствителността към продромалните симптоми на хипогликемията (вж. т. "4.8 Нежелани лекарствени реакции").

Барбитурати, фенитоин и рифампицин ускоряват елиминирането на glibenclamide и могат да намалят хипогликемичния ефект.

Хипогликемичният ефект на glibenclamide може да бъде антагонизиран от глюкагон, адреналин и други симпатикомиметични лекарства, кортикостероиди, тиреоидни хормони, диуретици включително ацетазоламид, никотинова киселина (във високи дози), фенотиазини, диазоксид и полови хормони.

Антагонистите на H₂-рецепторите могат да понижат или повишат хипогликемичния ефект.

Алкохол: еднократният и продължителен прием на алкохол може непредвидимо да засили или намали хипогликемичния ефект на glibenclamide.

4.6 Бременност и кърмене

Glibenclamide преминава през плацентата и следователно може да стимулира секрецията на инсулин във фетуса. Преминава и в кърмата. Няма опит за приложение по време на кърмене. Glibenclamide не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене. Ако пациентките планират да забременяват, трябва да бъдат своевременно посъветвани за преминаване на лечение с инсулин.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Само по себе си лекарственото вещество glibenclamide не влошава способността за шофиране. В резултат от хипогликемията обаче може да се наруши способността за шофиране, работи с машини, както и безопасността при работа при определени ситуации (работа на високи подвижни стълби, пилони и т.н.).

Това може да се случи особено докато не се постигне оптималната доза glibenclamide, при промяна на лечението или нередовното приложение на лекарството.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честата нежелана лекарствена реакция от приложението на glibenclamide е хипогликемия. Тя може да бъде продължителна и да прерасне в тежка хипогликемия с животозастрашаваща кома.

Причини за това може да са нередовен прием на храна (особено пропускане на едно хранене), предозиране, необичайно физическо натоварване, консумация на алкохол, неправилно измерване, повръщане или диария, напреднала възраст, нарушено метаболитно равновесие (напр. в резултат от стрес, операции или инфекции), нарушена чернодробна и бъбречна функция, ендогенни нарушения на въглехидратния метаболизъм (напр. в резултат от заболявания на щитовидната жлеза, предния дял на хипофизата и на кората на надбъбрека), както и лекарствени взаимодействия.

Симптомите (подромалните симптоми) на адренергичната обратна регулация при хипогликемията може да липсват или да са минимални ако хипогликемията настъпва много постепенно, ако е налице автономна невропатия или при едновременно лечение със симпатиколитици (особено с бета-блокери).

Хипогликемията се характеризира със спадане на нивата на кръвната захар под 50 или 40 mg/dl. При прекомерно спадане на кръвната глюкоза може да се наблюдават следните подромални симптоми, които да предупредят пациента или околните за настъпването на хипогликемията:

- внезапно изпотяване;
- палпитации;
- тремор;
- чувство на глад;
- възбудимост;
- изтръпване в областта на устата;
- преbledняване;
- главоболие;
- замаяност;
- нарушения на съня;
- тревожност;
- депресивно настроение;
- нестабилност в движенията;
- преходни неврологични дефекти (напр. нарушения на зрението и речта, или парализа).

При прогресиране на хипогликемията, пациентът може да загуби контрол върху себе си и да загуби съзнание. Кожата обикновено е влажна, студена и се наблюдава склонност към гърчове.

Диабетикът може да коригира лека хипогликемия чрез консумация на захар или на храни, богати на захар. Ето защо винаги трябва да носи със себе си 20 g глюкоза.

Ако хипогликемията не може да се коригира незабавно, спешно трябва да се повика лекар.

Освен хипогликемията са възможни и други нежелани ефекти.

Особено в началото на лечението, вследствие на промяна на нивата на кръвната глюкоза може да настъпят преходни зрителни нарушения. Рядко са наблюдавани гастро-интестинални нарушения като гадене, киселини, оригване, нарушения във вкуса, тежест в стомаха, чувство за пълнота, повръщане, коремна болка и диария.



Кожни реакции на свръхчувствителност и фоточувствителност са редки. Много рядко кожните реакции може да прераснат в животозастрашаващо състояние с диспнея и понижаване на кръвното налягане до животозастрашаващ шок. Само в изолирани случаи са описани тежки генерализирани реакции на свръхчувствителност, включително (като еритема мултиформе, (синдром на Steven-Johnson), синдром на Lyell, ексфолиативен дерматит, еритродермия и еритема нодозум), както и холестаза, хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими, треска и болки в ставите.

Нарушенията в хемопоезата са редки (тромбоцитопения, като може да се прояви и с пурпура), или много редки (левкопения, еритропения, панцитопения и гранулоцитопения до агранулоцитоза). В изолирани случаи се наблюдават хемолитична анемия и васкулит. По принцип тези промени са обратими, но може и да са животозастрашаващи.

В изолирани случаи са наблюдавани умерен диуретичен ефект на glibenclamide и преходна протеинурия.

Трябва да се има предвид възможността за проява на кръстосани алергични реакции с други сулфониурейни лекарства, сулфонамидни производни и пробенецид.

4.9 Преодзиране

Симптоми на преодзиране

Преодзирането при еднократно приложение на високи дози glibenclamide, както и приложението на малко по-високи дози за продължително време, може да доведе до тежка, продължителна и животозастрашаваща хипогликемия.

При преднамерено преодзиране е възможно да се прояви продължителна хипогликемия, която след успешна начална терапия може след няколко дни да затихне.

При пациенти с нарушено съзнание може бързо да се развие хипогликемичен шок. Той се отличава с безсъзнание, тахикардия, влажна кожа, хипертермия, двигателна възбудимост, хиперрефлексия и пареза с положителен рефлекс на Бабински.

Терапевтични мерки при преодзиране

Виж т. "4.8 Нежелани лекарствени реакции" за лечение на лека хипогликемия.

Забележка: едновременното приложение на guar gum значително забавя абсорбцията на глюкоза след перорално приложение. При едновременно приложение на акарбоза, пероралното лечение на хипогликемията е възможно само с глюкоза, но не и с олигозахариди!

При тежка хипогликемия (със загуба на съзнание) трябва веднага да се осигури венозен достъп. Лечението включва интравенозно приложение на 40-100 ml 20 % разтвор на глюкоза и/или (напр, ако не е възможен венозен достъп) интрамускулно или подкожно приложение на 1-2 mg глюкагон.

За рекурентна профилактика след идване в съзнание се прилага перорално въглехидрати (20-30 g въглехидрати веднага и после на всеки 2-3 часа) или продължителна инфузия на глюкоза (5-10 %) през следващите 24-48 часа. Може да се приложи и интрамускулно 1 mg глюкагон на всеки 6 часа в продължение на 48 часа. Необходимо е редовно проследяване на глюкозата в кръвта поне 48 часа след края на тежкото хипогликемично състояние.

При продължителна загуба на съзнание след тежка интоксикация (като напр. опит за самоубийство), се прилага продължителна инфузия на 5-10% глюкоза с цел



достигане нива на кръвната захар около 200 mg/dl. След 20 минути инфузията може да се поднови с висококонцентрирана глюкоза. При липса на промяна в клиничното състояние, трябва да се потърсят други причини за нарушеното съзнание, да се приложи лечение за мозъчния оток (дексаметазон), да се осъществи интензивно лечение и проследяване.

Особено при децата, лечението на хипогликемията трябва да се осъществява при постоянно проследяване нивата на кръвната захар.

При остра интоксикация, освен гореизброените мерки може да са подходящи и правилата при обща интоксикация (стомашна промивка, повръщане), приложение на активен въглен.

Glibenclamide не се диализира.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: перорален антидиабетен лекарствен продукт, сулфанилурейно лекарство

АТС код: A 10BB01, Glibenclamide

Glibenclamide оказва хипогликемичен ефект като повишава секрецията на инсулин от бета-клетката на панкреаса както при пациенти с диабет тип 2, така и при здрави лица. Неговият ефект върху панкреаса или бета-цитотропният му ефект се дължи на стимулиране на все още функциониращите бета клетки на Лангерхансовите острови в панкреаса, т.е. освобождаване на ендогенен инсулин и следователно неговото приложение предполага наличие на известно производство на ендогенен инсулин при пациента. Този ефект се усилва от глюкозата.

Описано е инхибиране на освобождаването на глюкагон от А клетките на панкреаса и екстрапанкреасни ефекти като повишаване чувствителността на инсулиновия рецептор към инсулина в периферната тъкан, интензификация на ефекта на инсулина на пострецепторно ниво и забавяне на разграждането на рецептора, но по въпроса за тяхното клинично значение все още няма достатъчно яснота.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение glibenclamide се резорбира бързо и на практика – напълно. При *in vitro* опитите за освобождаване, пълно разтваряне на микронизираното лекарствено вещество на Maninil® 3,5 е на 5-тата минута.

Едновременен прием на храна може да доведе до намаление на плазмената концентрация в сравнение с приложение преди хранене.

Glibenclamide се свързва с плазмения албумин в повече от 98%. На практика glibenclamide се разгражда напълно в черния дроб до два основни метаболита – 4-trans-hydroxy-glibenclamide и 3-cis-hydroxy-glibenclamide. 4-trans-hydroxy-glibenclamide, поне при животни, има умерен хипогликемичен ефект. Активната концентрация у пълхове е еквивалентна на около 10-15 % от веществото преди да се разгради. Двата метаболита се отделят почти в еднаква степен чрез бъбрека и жлъчката.

Средното време на полуживот на glibenclamide в плазмата е около 1.5-3.5 часа. Въпреки това продължителността на действието не съответства на времето на полуживот. В по-нови проучвания за елиминирането у хора, не е било възможно да се установи т. нар. дълбок компартмент.

При пациенти с нарушена чернодробна функция се удължава времето на елиминиране от плазмата.



При умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min), отделянето на неразграденото вещество и на двата метаболита не се променя, като акумулация се наблюдава само при тежка бъбречна недостатъчност.

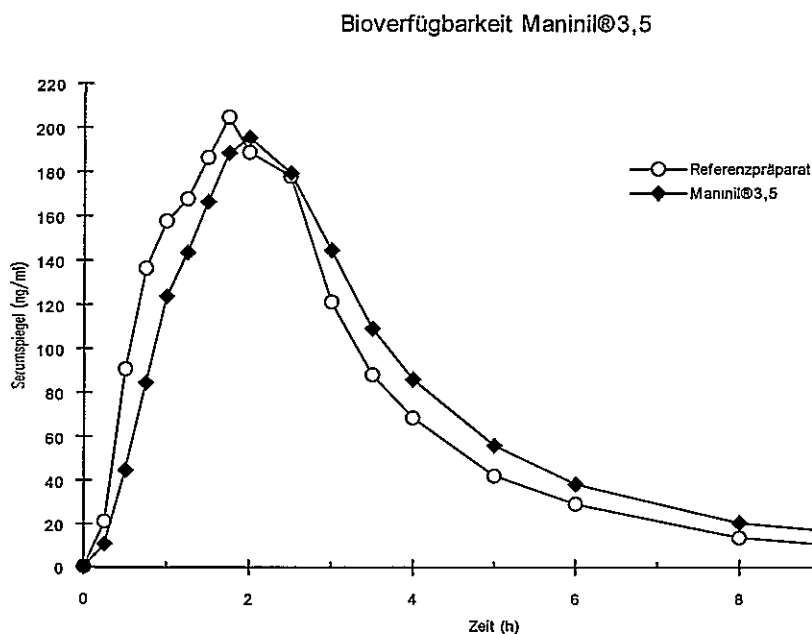
Бионаличност

Изпитванията за бионаличност с кръстосан дизайн, проведени през 1991 върху 16 здрави индивида, показват следните резултати в сравнение с лекарството, с което се сравнява (стойностите са представени като аритметични средни стойности и стандартни отклонения).

	Maninil® 1,75	Лекарство, с което се сравнява
Максимални плазмени концентрации (C_{max} : ng/ml)	231.0 (± 71.2)	234.9 (± 63.8)
Време за достигане на максимална плазмена концентрация (t_{max} : h)	2.1 (± 0.6)	1.7 (± 0.4)
Площ под кривата концентрация/време (AUC: ng/ml x h)	759.5 (± 217.4)	709.3 (± 195.4)

Възможно е да се демонстрира бионаличността на изпитваните лекарствени продукти.

Стойностите на средните плазмените концентрации, сравнени с кривата концентрация-време на референтния препарат:



5.3 Предклинични данни

Остра токсичност

При проучвания върху животни е установено, че както острата, така и хроничната токсичност на glibenclamide са изключително ниски. Пероралната LD50 доза е над 15 g/kg телесно тегло при плъхове, мишки и морски свинчета и над 10 g/kg телесно тегло при зайци и кучета.

Хронична токсичност

При изследванията за хроничната токсичност не са доказани токсични симптоми, макроскопски и микроскопски промени в органите или промени в клиничните параметри след перорално приложение на glibenclamide от 0.2 до 20.0 mg/kg телесно тегло за период от 45 дни до 9 седмици при плъхове и 18 месеца при кучета.

Туморогенен и мутагенен потенциал

Няма налични данни за туморогенен потенциал на glibenclamide. В няколко in vitro и in vivo изследвания за мутагеност (Ames тест, микронуклеарен тест) не е установен мутагенен потенциал.

Проучвания върху репродукцията

При изследвания върху фертилитета при женски и мъжки плъхове не се установява увреждане след приложение до 15 g/kg телесно тегло. Изследванията върху плъхове и зайци по време на чувствителни етапи от органогенезата не дават данни за мутагенни, тератогенни и ембриотоксични ефекти. Ембриотоксични ефекти при зайци, плъхове и мишки, като вътрематочна смърт на плода и/или леко повишаване на резорбцията са наблюдавани само при приложение на изключително високи дози, които превишават 10 000 пъти фармацевтично ефективните дози при плъхове и мишки.

6. Фармацевтични свойства

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Lactose monohydrate, potato starch, methylhydroxyethylcellulose, precipitated silica, magnesium stearate, colouring agent cochineal red A (E124)

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

Да не се използва след изтичане срока на годност, обозначен на опаковката!

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C!

Да се пази на място, недостъпно за деца!

6.5 Данни за опаковката

Картонена кутия с блистер от прозрачен PVC термоформиращ филм, запечатан с алуминиево фолио и с приложена листовка за пациента

Или

Картонена кутия с бутилка от прозрачно стъкло, 30 ml, със запушалка (120 таблетки) и с приложена листовка за пациента.



Големина на опаковката – 30, 60 и 120 таблетки.

6.6 Препоръки при употреба

Manini[®] 3,5 се отпуска по лекарско предписание.

7. Притежател на разрешението за употреба

Berlin-Chemie AG (MENARINI GROUP)

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Germany

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

2000199

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

25.10.1994

10. Дата на актуализация на текста

Август, 2003 год.

