1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Maninil® 5
5 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5 mg Glibenclamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 90 mg Lactose-Monohydrat und 0,003 mg Farbstoff Ponceau 4R (E 124).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Rosafarbene, biplane Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und Facettenrändern. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglukosespiegels geführt haben.
- Maninil 5 kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Einstellung des Patienten auf Maninil 5 darf nur durch den Arzt vorgenommen werden und muss zusammen mit der Diäteinstellung erfolgen. Die Dosierung richtet sich nach dem Ergebnis der Stoffwechseluntersuchung (Blut- und Harnzucker).

Es wird empfohlen, die Therapie mit einer möglichst niedrigen Dosierung zu beginnen. Dies gilt vor allem bei Patienten mit besonderer Neigung zu Hypoglykämien oder einem Körpergewicht unter 50 kg. Es ist zu berücksichtigen, dass bei Maninil 5 Glibenclamid in der nicht-mikronisierten Form vorliegt. Die Dosierungsempfehlung von Maninil 5 weicht deshalb ab von Arzneimitteln, in denen Glibenclamid in der mikronisierten Form vorliegt.

Ersteinstellung

Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung:

- ½ (bis 1) Tablette Maninil 5 (entsprechend 2,5 bis 5 mg Glibenclamid) täglich.

Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise – im Abstand von einigen Tagen bis etwa eine Woche – auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis

- maximal 3 Tabletten Maninil 5 (entsprechend 15 mg Glibenclamid) täglich.

Umstellung von anderen Arzneimitteln zur Senkung des Blutzuckers

Die Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Maninil 5 sollte vorsichtig erfolgen, beginnend mit:

- ½ (bis 1) Tablette Maninil 5 (entsprechend 2,5 bis 5 mg Glibenclamid) täglich.

Dosisanpassung

Bei älteren Patienten, geschwächten oder unterernährten Patienten sowie bei Patienten mit gestörter Nieren- oder Leberfunktion ist die Initial- und Erhaltungsdosis aufgrund der Gefahr einer Hypoglykämie zu reduzieren. Eine Dosiskorrektur ist ferner zu erwägen bei Änderungen des Körpergewichts oder des Lebensstils des Patienten.

Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

In begründeten Fällen kann die zusätzliche Gabe von Glitazonen (z. B. Pioglitazon) bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit angezeigt sein.

Maninil 5 kann auch mit nicht-insulinfreisetzenden oralen Antidiabetika (Guarmehl oder Acarbose) kombiniert werden.

Bei beginnendem Sekundärversagen kann eine Kombinationsbehandlung mit Insulin versucht werden. Kommt die körpereigene Insulinausschüttung vollständig zum Versiegen, ist eine Insulinmonotherapie angezeigt.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Die Initial- und Erhaltungsdosen von Glibenclamid müssen vorsichtig eingestellt werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren. Die Behandlung sollte mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen und schrittweise erhöht werden, falls erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Maninil 5 bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Daher sollte dieses Arzneimittel nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise einem Glas Wasser) vor der Mahlzeit einzunehmen.

Bei einer Tagesdosis von mehr als 2 Tabletten Maninil 5 empfiehlt es sich, die Gesamtmenge im Verhältnis 2:1 auf eine Morgen- und Abendgabe aufzuteilen.

Die Einnahme zum jeweils gleichen Zeitpunkt ist wichtig. Einnahmefehler, wenn z. B. vergessen wurde, die Tabletten einzunehmen, dürfen niemals durch eine erhöhte Tabletteneinnahme ausgeglichen werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung. Stoffwechselkontrollen sollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Insbesondere sind Blut- und Harnzucker regelmäßig zu kontrollieren; zusätzlich werden Kontrollen von HbA_{1c} und/oder Fruktosamin sowie von weiteren Parametern (z. B. Blutfettwerten) empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4R oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden, Sulfonamid-Diuretika und Probenecid, da Kreuzreaktionen möglich sind
- folgende Fälle des Diabetes mellitus, in denen Insulin erforderlich ist: insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 1, bei komplettem Sekundärversagen der Glibenclamid-Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2, bei azidotischer Stoffwechsellage, bei Präcoma oder Coma diabeticum, Pankreasresektion
- schwere Leberfunktionsstörungen
- schwere Einschränkung der Nierenfunktion
- Patienten, die mit Bosentan behandelt werden, dürfen Maninil 5 nicht einnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten anderer Erkrankungen während der Therapie mit Maninil 5 unverzüglich den behandelnden Arzt zu Rate zu ziehen und bei Arztwechsel (z. B. im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts, nach einem Unfall, bei Erkrankung im Urlaub) den behandelnden Arzt auf die bestehende Zuckerkrankheit hinzuweisen.

Hypoglykämie

Der Patient sollte auf das Hypoglykämierisiko bei der Behandlung mit blutglukosesenkenden Arzneimitteln hingewiesen werden.

Längere Nahrungskarenz, unzureichende Kohlenhydratzufuhr, ungewohnte physische Belastung, Diarrhöe oder Erbrechen, sind Umstände, die ein hohes Risiko für das Auftreten einer Unterzuckerung darstellen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit deutlichen Zeichen einer Zerebralsklerose und nicht kooperative Patienten sind generell stärker hypoglykämiegefährdet.

Zentral wirkende Arzneimittel und Betarezeptorenblocker sowie autonome Neuropathien können die Warnsymptome der Hypoglykämie verschleiern.

Trotz anfänglich erfolgreicher Behandlung der Hypoglykämie, kann diese wiederkehren. Die Patienten sind daher unter ärztlicher Beobachtung zu behalten. Schwere Hypoglykämien oder protrahierte Episoden, die nur kurzfristig durch übliche Mengen Zucker unter Kontrolle gebracht werden können, bedürfen einer sofortigen Behandlung (siehe Abschnitt 4.9).

Hyperglykämie

Bei Nichteinhaltung des Behandlungsplans, noch nicht ausreichender blutzuckersenkender Wirkung von Maninil 5 oder in besonderen Stresssituationen kann der Blutzucker ansteigen.

Symptome der Hyperglykämie können sein: starkes Durstgefühl, Mundtrockenheit, häufiges Wasserlassen, juckende und/oder trockene Haut, Pilzerkrankungen oder Infektionen der Haut sowie verminderte Leistungsfähigkeit.

In außergewöhnlichen Stresssituationen (z. B. bei Verletzungen, Operationen, fieberhaften Infekten) kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage mit der Folge einer Hyperglykämie kommen, so dass eine vorübergehende Insulinbehandlung erforderlich sein kann.

Laxantien

Chronischer Missbrauch von Abführmitteln kann zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen.

Alkohol

Alkohol kann bei akuter und chronischer Zufuhr die blutglukosesenkende Wirkung von Maninil 5 in unvorhersehbarer Weise verstärken oder abschwächen.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion und endokrine Störungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder mit einer Unterfunktion der Schilddrüse, der Hypophyse oder der Nebennierenrinde ist besondere Vorsicht geboten.

Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel)

Bei Patienten mit Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel) kann durch Behandlung mit Sulfonylharnstoffen eine hämolytische Anämie verursacht werden. Da Glibenclamid zu der chemischen Klasse der Sulfonylharnstoffe gehört, sollte es, bei Patienten mit G6PD-Mangel, nur vorsichtig angewendet und eine Umstellung der Medikation auf Alternativen zu Sulfonylharnstoffen erwogen werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten unter Behandlung mit Sulfonylharnstoffen wurde ein Alter ab 65 Jahren als Risikofaktor für eine Hypoglykämie identifiziert. Es kann schwierig sein, eine Hypoglykämie bei älteren Menschen zu erkennen. Die Initial- und Erhaltungsdosen von Glibenclamid müssen vorsichtig eingestellt werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten im höheren Lebensalter besteht die Gefahr einer prolongierten Hypoglykämie. Deshalb müssen die Patienten dieser Altersgruppe besonders sorgfältig auf das Arzneimittel eingestellt und während der initialen Phase der Behandlung engmaschig überwacht werden. Gegebenenfalls ist in dieser Altersgruppe zunächst ein Sulfonylharnstoff mit einer geringeren Wirkungsdauer vorzuziehen.

Maninil 5 enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Maninil 5 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel kann die Wirkung von Maninil 5 verstärken oder vermindern. Andere Arzneimittel dürfen daher nur mit Einverständnis des behandelnden Arztes eingenommen werden.

Glibenclamid wird hauptsächlich über CYP2C9 und zu einem geringerem Maße über CYP3A4 metabolisiert. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Glibenclamid gleichzeitig mit Induktoren oder Inhibitoren von CYP2C9 angewendet wird.

Hypoglykämische Reaktionen als Ausdruck einer Wirkungsverstärkung des Arzneimittels können auftreten bei gleichzeitiger Behandlung mit:

- oralen Antidiabetika und Insulin
- ACE-Hemmern
- anabolen Steroiden und männlichen Sexualhormonen
- Antidepressiva (wie z. B. Fluoxetin, MAO-Hemmer)
- Chinolon-Derivaten
- Chloramphenicol
- Clarithromycin
- Clofibrat und Analoga
- Cumarinderivaten
- Disopyramid
- Fenfluramin
- Miconazol, Fluconazol
- Paraaminosalicylsäure
- Pentoxifyllin, parenteral hochdosiert
- Perhexilin
- Pyrazolonderivaten
- Probenecid
- Salicylaten
- Sulfinpyrazon
- Sulfonamiden
- Sympatholytika (wie z. B. Betarezeptorenblocker)
- Tetracyclinen
- Tritoqualin

- Zytostatika vom Cyclophosphamidtyp

Unter Betarezeptorenblockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin kann die Wahrnehmung der Warnzeichen einer Unterzuckerung beeinträchtigt werden.

Hyperglykämische Reaktionen als Ausdruck einer Wirkungsabschwächung des Arzneimittels können auftreten bei gleichzeitiger Behandlung mit:

- Acetazolamid
- Betarezeptorenblockern
- Barbituraten
- Diazoxid
- Diuretika
- Glucagon
- Isoniazid
- Kortikoiden
- Laxantien (bei chronischem Missbrauch siehe Abschnitt 4.4)
- Nicotinaten
- Phenothiazin-Derivaten
- Phenytoin
- Rifampicin
- Schilddrüsenhormonen
- weiblichen Sexualhormonen (Gestagene, Östrogene)
- Sympathomimetika.

H_2-Rezeptor-Antagonisten, Clonidin und Reserpin können sowohl eine Abschwächung als auch eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung verursachen.

Pentamidin kann in Einzelfällen zu schwerer Hypoglykämie oder Hyperglykämie führen.

Die Wirkung von Cumarinderivaten kann verstärkt oder abgeschwächt werden.

Unter gleichzeitiger Behandlung mit Glibenclamid und Bosentan wurden bei Patienten häufiger erhöhte Leberenzymwerte festgestellt. Sowohl Glibenclamid als auch Bosentan hemmen die Gallensalzexportpumpe, was zu intrazellulärer Anhäufung von zytotoxischen Gallensalzen führt. Daher darf die Kombination dieser beiden Wirkstoffe nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Glibenclamid könnte zu einer Zunahme der Cyclosporin-Plasmakonzentration und damit möglicherweise zu gesteigerter Toxizität von Cyclosporin führen. Kontrollmaßnahmen und eine Dosisanpassung von Cyclosporin werden daher empfohlen, wenn beide Substanzen zusammen verabreicht werden.

Colesevelam bindet Glibenclamid und reduziert so die Resorption von Glibenclamid aus dem Gastrointestinaltrakt. Glibenclamid sollte mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden, da dann keine Interaktion beobachtet wurde.

Sonstige Wechselwirkungen

Sowohl akute als auch chronische Zufuhr von Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Maninil 5 in unvorhersehbarer Weise verstärken oder abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Maninil 5 darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Da orale Antidiabetika den Blutzucker nicht so zuverlässig regulieren wie Insulin, sind sie für die Behandlung eines Diabetes in der Schwangerschaft grundsätzlich ungeeignet.

In der Schwangerschaft ist die Diabeteseinstellung mit Insulin die Therapie der Wahl. Nach Möglichkeit sollten orale Antidiabetika schon vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt und durch Insulin ersetzt werden.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Maninil 5 in die Muttermilch übergeht, darf Maninil 5 während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Stillende Patientinnen sollten zur Diabeteseinstellung mit Insulin behandelt werden oder abstillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen, insbesondere zu Beginn der Behandlung, bei Präparatewechsel oder unregelmäßiger Anwendung des Arzneimittels. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstel-

len. Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überdacht werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten	(< 1/10 000)
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Hypoglykämie

Hypoglykämie ist die häufigste unerwünschte Wirkung einer Therapie mit Glibenclamid.

Diese kann bei Glibenclamid protrahiert verlaufen und zu schwerer Hypoglykämie mit lebensbedrohlichem Koma führen. Bei sehr schleichendem Verlauf einer Hypoglykämie, bei einer autonomen Neuropathie oder bei einer sympatholytischen Begleittherapie (siehe Abschnitt 4.5) können die typischen Warnsymptome abgeschwächt sein oder fehlen. Das klinische Bild einer Hypoglykämie kann dem eines Schlaganfalls gleichen.

Mögliche Ursachen einer Hypoglykämie sind beschrieben im Abschnitt 4.4.

Die Hypoglykämie ist definiert als ein Blutzuckerabfall unter etwa 50 mg/dl. Folgende Warnsymptome können den Patienten oder seine Umwelt auf einen zu starken Blutzuckerabfall aufmerksam machen: plötzliches Schwitzen, Herzklopfen, Zittern, Hungergefühl, Unruhe, Kribbeln im Mundbereich, Blässe, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Unsicherheit der Bewegungen, vorübergehende neurologische Ausfallerscheinungen (z. B. Sprech- und Sehstörungen, Lähmungserscheinungen oder Empfindungsstörungen).

Bei fortschreitender Hypoglykämie kann der Patient die Selbstkontrolle verlieren und bewusstlos werden. Er hat dann meist eine feuchte, kühle Haut und neigt zu Krämpfen.

Eine leichte Hypoglykämie kann der Diabetiker durch Aufnahme von Zucker oder stark zuckerhaltiger Nahrung oder Getränken beheben. Deshalb sollte er immer 20 Gramm Traubenzucker bei sich haben.

Kann die Hypoglykämie nicht sofort behoben werden, muss sofort ein Arzt gerufen werden.

Sonstige Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Gewichtszunahme

Augenerkrankungen
Sehr selten: Insbesondere zu Beginn der Behandlung können vorübergehend Seh- und Akkomodationsstörungen durch die Änderung des Blutzuckerspiegels auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Übelkeit, Magendruck, Völlegefühl, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Aufstoßen, metallischer Geschmack

Diese Beschwerden sind oft vorübergehend und erfordern im Allgemeinen kein Absetzen der Medikation.

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr selten: Vorübergehende Erhöhung von SGOT, SGPT, alkalischer Phosphatase, arzneimittelinduzierte Hepatitis, intrahepatische Cholestase, evtl. verursacht durch eine allergisch-hyperergische Reaktion des Lebergewebes.

Diese Leberfunktionsstörungen sind nach Absetzen von Maninil 5 rückbildungsfähig, können aber auch zum lebensbedrohlichen Leberversagen führen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, Erythema nodosum, morbilliforme oder makulopapulöse Exantheme, erhöhte Photosensibilität, Purpura

Diese Beschwerden sind vorübergehende Überempfindlichkeitsreaktionen, können sich jedoch sehr selten zu lebensbedrohlichen Situationen mit Atemnot und Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock entwickeln.

Sehr selten: Lebensbedrohliche allergische Vaskulitis, generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag, Arthralgie, Fieber, Proteinurie und Ikterus.

Beim Auftreten von Hautreaktionen sollte umgehend der Arzt verständigt werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Thrombozytopenie

Sehr selten: Leukozytopenie, Erythrozytopenie, Granulozytopenie bis hin zu Agranulozytose, Panzytopenie, hämolytische Anämie

Die genannten Blutbildveränderungen sind nach Absetzen im Allgemeinen reversibel, können sehr selten aber auch lebensbedrohlich sein.

Sonstige Nebenwirkungen
Sehr selten: Schwach diuretische Wirkung, vorübergehende Proteinurie, Hyponatriämie, Disulfiram-ähnliche Reaktion, Kreuzallergie zu Sulfonamiden, Sulfonamidderivaten und Probenecid ist möglich.

Ponceau 4R kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute deutliche Überdosierung von Maninil 5 kann ebenso wie eine über längere Zeit erfolgte Einnahme gering überhöhter Dosen zu schweren, prolongierten und lebensbedrohlichen Hypoglykämien führen. Sobald eine Überdosierung erkannt wird, ist eine sorgfältige Überwachung solange erforderlich, bis sicher ist, dass für den Patienten keine Gefahr mehr besteht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine Hypoglykämie und ihre klinischen Anzeichen nach einer vorläufigen Erholung des Patienten wiederkehren können. Signifikante Überdosierungen und schwere Reaktionen wie z. B. Bewusstlosigkeit oder andere schwerwiegende neurologische Störungen sind als medizinischer Notfall zu betrachten und bedürfen einer sofortigen Behandlung und der Einweisung in ein Krankenhaus.

Symptome einer Überdosierung

Bei Überdosierung in missbräuchlicher Absicht ist mit protrahierten Hypoglykämien zu rechnen, die nach erfolgreicher Initialtherapie über Tage zu Rezidiven neigen. Bei bewusstseinsgetrübten Patienten kann sich rasch ein hypoglykämischer Schock entwickeln, der gekennzeichnet ist durch Bewusstlosigkeit, Tachykardie, feuchte Haut, Hyperthermie, motorische Unruhe, Hyperreflexie, Paresen mit positivem Babinski-Reflex.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Zur Therapie einer leichten Hypoglykämie siehe Abschnitt 4.8.

Bei akzidentellen Vergiftungen sollte neben der i.v. Zufuhr von Glukose bei ansprechbaren Patienten ohne Krampfneigung zunächst Erbrechen ausgelöst werden oder eine Magenspülung vorgenommen werden.

Bei bewusstlosen Patienten sollte sofort eine intravenöse Glukosezufuhr erfolgen (Injektion von 40 bis 80 ml einer 40%igen Glukoselösung und anschließend Infusion von 5 – 10%iger Glukoselösung).

Weiterhin kann zusätzlich 1 mg Glucagon i.m. oder i.v. verabreicht werden. Tritt darunter keine Änderung der Bewusstlosigkeit auf, kann diese Maßnahme wiederholt werden, eine weitere intensivmedizinische Behandlung kann erforderlich sein.

Besonders bei Kindern, die unbeabsichtigt Maninil 5 eingenommen haben, muss die Glukoselösung vorsichtig dosiert werden, um gefährliche Hyperglykämien zu vermeiden; der Blutzucker ist dann engmaschig zu kontrollieren.

Patienten, die lebensbedrohliche Mengen an Maninil 5 eingenommen haben, müssen durch Magenspülung und Gabe von medizinischer Kohle entgiftet werden, sofern die Einnahme nicht zu lange zurück liegt.

Bei protrahierter Hypoglykämie sind eine mehrtägige Überwachung des Patienten mit regelmäßigen Blutzuckerkontrollen und gegebenenfalls eine Infusionstherapie erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline, Sulfonylharnstoffe, ATC-Code: A10BB01

Wirkmechanismus

Maninil 5 wirkt sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit einem nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ 2, NIDDM) blutzuckersenkend, indem es die Insulinsekretion aus den B-Zellen der Pankreasinseln steigert. Diese Wirkung ist von der Glukosekonzentration in der Umgebung der B-Zelleninseln abhängig.

Bei sehr hohen Blutzuckerkonzentrationen, unter denen die Sekretionsstimulierung der Glukose maximal ist, ist nicht mehr mit einer starken zusätzlichen Insulinfreisetzung durch Glibenclamid zu rechnen. Eine klinische Relevanz dieser Beobachtung an gesunden Testpersonen für Patienten mit Diabeteserkrankung, die Glibenclamid einnehmen, ist nicht geklärt.

Eine Hemmung der Glucagon-Freisetzung aus den A-Zellen des Pankreas und extrapankreatische Wirkungen sind beschrieben (Vermehrung der Insulinrezeptoren, Zunahme der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe); ihre klinische Relevanz ist jedoch nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maninil 5 wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Resorption von Glibenclamid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst.

Verteilung

Die Bindung von Maninil 5 an Plasmaalbumin beträgt mehr als 98 %.

Maximale Serumkonzentrationen werden nach Einmalgabe von Maninil 5 im Mittel nach 2,5 Stunden erreicht und betragen etwa 100 ng/ml. Nach 8 – 10 Stunden fällt die Serumkonzentration je nach verabreichter Dosis auf 10 – 20 ng/ml ab.

Die Serumhalbwertszeit nach intravenöser Gabe beträgt etwa 2 Stunden, nach oraler Gabe beträgt sie 7 Stunden. Einige Studien deuten jedoch darauf hin, dass sie bei Diabetikern auf 8 – 10 Stunden verlängert sein kann.

Biotransformation

Glibenclamid wird vollständig in der Leber metabolisiert. Hauptmetabolit ist das 4-*trans*-Hydroxyglibenclamid, ein weiterer Metabolit das 3-*cis*-Hydroxyglibenclamid. Die Metaboliten tragen nicht wesentlich zur blutzuckersenkenden Wirkung von Glibenclamid bei.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zu etwa gleichen Teilen über Urin und Galle und ist nach 45 – 72 Stunden abgeschlossen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination des Wirkstoffs aus dem Plasma verzögert.

Bei niereninsuffizienten Patienten steigt in Abhängigkeit vom Grad der Funktionsstörung kompensatorisch die biliäre Ausscheidung der Metaboliten an. Bei mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist die Gesamtelimination nicht verändert; bei schwerer Niereninsuffizienz ist eine Kumulation möglich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

Außerdem zeigte sich in In-vitro-Studien kein Hinweis auf ein mutagenes Potential.

Reguläre Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Untersuchungen an Ratten, Mäusen und Kaninchen haben keine Anhaltspunkte auf eine teratogene Wirkung ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Kartoffelstärke
Gelatine
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Talkum
Farbstoff Ponceau 4R (E 124)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackung aus transparenter PVC-Tiefziehfolie, versiegelt mit Aluminiumfolie.

Maninil 5 ist in Packungen zu 120 Tabletten (N2) erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Deutschland
Tel.: (030) 6707-0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707-2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3000708.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig