

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МАНІНІЛ® 3,5**

**(MANINIL® 3.5)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* глібенкламід;

1 таблетка містить глібенкламиду (мікронізована форма) 3,5 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль картопляний, кремнію діоксид 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.

Таблетку можна розділити на рівні дози.

### **Фармакотерапевтична група.**

Травна система та метаболізм. Лікарські засоби, що застосовуються при діабеті. Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонілсечовина. Глібенкламід. Код АТХ A10B B01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії. Лікарський засіб Манініл® 3,5 чинить гіпоглікемізуючу дію, обумовлену підвищенням секреції інсуліну b-клітинами ostrivciv підшлункової залози, як у осіб із нормальним обміном речовин, так і у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (тип II, ІНЦД). Ця дія залежить від концентрації глюкози в середовищі, що оточує b-клітини ostrivciv.

При дуже високій концентрації глюкози в крові, при якій стимуляція секреції глюкозою максимальна, додаткового вивільнення інсуліну у великих кількостях у зв'язку з прийомом глібенкламиду не очікується. Клінічна значущість такого спостереження, проведеного за участю здорових добровольців, для пацієнтів з діабетом, які приймають

глібенкламід, не з'ясована.

Описано пригнічення вивільнення глюкагону  $\alpha$ -клітинами підшлункової залози, а також екстрапанкреатичні ефекти (реплікація рецепторів інсуліну, підвищення чутливості до інсуліну в периферичних тканинах), однак їх клінічну значущість не з'ясовано.

*Фармакокінетика.*

Всмоктування. Лікарський засіб Манініл® 3,5 швидко і майже повністю всмоктується після перорального застосування. Одночасний прийом їжі суттєво не впливає на всмоктування глібенкламїду.

Розподіл. Зв'язування лікарського засобу Манініл® 3,5 з альбуміном плазми крові становить більше ніж 98 %. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 1-2 години і становить приблизно 100 нг/мл після прийому 1,75 мг глібенкламїду. Через 8-10 годин концентрація в сироватці знижується до 5-10 нг/мл залежно від прийнятої дози.

Період напіввиведення із сироватки після внутрішньовенного введення становить близько 2 години, а після перорального застосування – 2-5 годин. Однак деякі дослідження вказують на те, що у хворих на цукровий діабет він може подовжуватись до 8-10 годин.

Метаболізм. Глібенкламід повністю метаболізується у печінці. Головним метаболітом є 4-транс-гідроксиглібенкламід; другим метаболітом є 3-цис-гідроксиглібенкламід. Суттєвої участі метаболітів у цукрознижувальному ефекті глібенкламїду немає.

Виведення. Виведення метаболітів відбувається приблизно в однакових кількостях із сечею та жовчю і завершується через 45-72 години.

У хворих зі зниженою функцією печінки виведення діючої речовини із плазми сповільнене.

У хворих із нирковою недостатністю залежно від ступеня порушення функції нирок компенсаторно збільшується виведення метаболітів із жовчю. При помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв) сумарна елімінація залишається без змін; при тяжкій нирковій недостатності можлива кумуляція.

*Доклінічні дані з безпеки.*

Немає жодних даних, отриманих у дослідженнях хронічної токсичності, які давали б можливість припустити, що у людини можуть виникати невідомі досі побічні реакції.

Крім того, у дослідженнях *in vitro* жодних свідчень мутагенного потенціалу виявлено не було.

Регулярні довгострокові дослідження канцерогенності не проводились.

У дослідженнях на щурах, мишах і кролях жодних вказівок на наявність тератогенного ефекту немає.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Інсулінонезалежний цукровий діабет у дорослих (ІНЦД, тип II), якщо інші заходи, такі як суворе дотримання діабетичної дієти, зниження зайвої ваги тіла, достатня фізична активність, не призвели до задовільного контролю рівня глюкози в крові.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючої речовини, понсо 4R або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад»;
- підвищена чутливість до інших препаратів сульфонілсечовини, сульфонамідів, сульфонамідних діуретиків та пробенециду, оскільки можливі перехресні реакції;
- у таких випадках захворювання цукровим діабетом, коли існує потреба в інсуліні: інсулінозалежний цукровий діабет I типу, повна вторинна неефективність терапії глібенкламідом при цукровому діабеті II типу, метаболічний ацидоз, діабетична прекома або кома, стан після резекції підшлункової залози;
- тяжкі порушення функції печінки;
- тяжкі порушення функції нирок;
- вагітність і лактація (також див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- пацієнти, які лікуються бозентаном, не повинні приймати лікарський засіб Манініл® 3,5.

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

Одночасне застосування інших лікарських засобів може посилювати або послаблювати дію препарату Манініл® 3,5, тому їх можна приймати лише з дозволу лікуючого лікаря.

Глібенкламід метаболізується переважно за допомогою СYP 2C9 та меншою мірою за допомогою СYP 3A4. Це слід враховувати при одночасному прийомі глібенкламиду з індукторами або інгібіторами СYP 2C9.

Гіпоглікемічні реакції як прояв посилення дії лікарського засобу можливі при одночасному застосуванні з: пероральними антидіабетичними препаратами та інсуліном, інгібіторами АПФ, анаболічними стероїдами та чоловічими статевими гормонами, антидепресантами (такими, наприклад, як флуоксетин, інгібітори МАО), похідними хінолону, хлорамфеніколом, кларитроміцином, клофібратом та його аналогами, похідними кумарину, дизопірамідом, фенфлураміном, міконазолом, флуконазолом, парааміносаліциловою кислотою,

пентоксифіліном (при застосуванні парентерально у високій дозі), пергексиліном, похідними піразолону, пробенецидом, саліцилатами, сульфінпіразоном, сульфонамідами, симпатолітиками (такими, наприклад, як блокатори  $\beta$ -адренорецепторів), препаратами тетрациклінового ряду, трифлюрометилом, цитостатиками типу циклофосфаміду.

Сприйняття симптомів-передвісників низького рівня глюкози в крові може бути порушене на фоні прийому блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, клонідину, гуанетидину та резерпіну.

*Гіперглікемічні реакції як прояв послаблення дії лікарського засобу можливі при одночасному застосуванні з: ацетазоламідом, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів, барбітуратами, діазоксидом, діуретиками, глюкагоном, ізоніазидом, кортикостероїдами, послаблювальними засобами (при хронічному зловживанні, див. розділ «Особливості застосування»), нікотинатами, похідними фенотіазину, фенітоїном, рифампіцином, гормонами щитовидної залози, жіночими статевими гормонами (гестагени, естрогени), симпатоміметиками.*

Антагоністи  $H_2$ -рецепторів, клонідин і резерпін можуть спричинити як послаблення, так і посилення цукрознижувальної дії лікарського засобу Манініл® 3,5.

В окремих випадках пентамідин може призводити до тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії. Дія похідних кумарину може посилюватись або послаблюватись.

У пацієнтів, які приймають глібенкламід одночасно з бозентаном, спостерігали збільшення кількості випадків підвищення рівня печінкових ферментів. Як глібенкламід, так і бозентан пригнічують білок-переносник солей жовчних кислот, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення цитотоксичних солей жовчних кислот, тому не слід використовувати таку комбінацію (див. розділ «Протипоказання»).

Глібенкламід може призводити до підвищення концентрації циклоспорину в плазмі крові і, вірогідно, до посилення його токсичності, тому в разі одночасного застосування обох речовин рекомендується вживати заходів з контролю та корекції дози циклоспорину.

Колесевелам зв'язує глібенкламід і таким чином знижує його всмоктування зі шлунково-кишкового тракту. Глібенкламід слід приймати щонайменше за 4 години до застосування колесевелама, оскільки за таких умов взаємодія не спостерігалася.

*Інші види взаємодій.* Гостре або хронічне вживання алкоголю може непередбачуваним чином посилювати або послаблювати цукрознижувальну дію лікарського засобу Манініл® 3,5.

### **Особливості застосування.**

Хворий має бути поінформований про те, що при появі інших розладів під час терапії лікарським засобом Манініл® 3,5 він має негайно проконсультуватися з лікуючим лікарем, а при зміні лікаря – звернути увагу лікуючого лікаря на наявний цукровий діабет (наприклад, при госпіталізації, після нещасного випадку, у разі захворювання у відпустці).

*Гіпоглікемія.*

Слід звернути увагу пацієнта на ризик гіпоглікемії при терапії лікарськими засобами, що знижують рівень глюкози в крові.

Тривале голодування, недостатнє вживання вуглеводів, незвичне фізичне навантаження, діарея або блювання є обставинами, що асоціюються з високим ризиком зниження рівня глюкози в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

У хворих з вираженими ознаками церебрального склерозу та пацієнтів, які не дотримуються рекомендацій лікаря, ризик гіпоглікемії загалом вищий.

Лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему, і блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, а також автономні нейропатії можуть маскувати симптоми-передвісники гіпоглікемії.

Незважаючи на початкові успіхи лікування гіпоглікемії, можливий її рецидив, тому пацієнтам слід перебувати під наглядом лікаря. Тяжка гіпоглікемія або тривалі епізоди, які можна лише на короткий час контролювати за допомогою звичайних кількостей цукру, потребують негайного лікування (див. розділ «Передозування»).

#### *Гіперглікемія.*

У разі недотримання схеми лікування, при недостатній цукрознижувальній дії лікарського засобу Манініл® 3,5 або в особливо стресових ситуаціях рівень глюкози в крові може підвищуватись.

Симптомами гіперглікемії можуть бути сильне відчуття спраги, сухість у роті, часте сечовипускання, свербіж та/або сухість шкіри, грибкові захворювання або інфекційні захворювання шкіри, а також зниження працездатності.

У надзвичайних стресових ситуаціях (наприклад, у разі травм, операцій, інфекційних захворювань, що супроводжуються підвищенням температури тіла) можливе погіршення обміну речовин, наслідком чого може бути гіперглікемія, яка може потребувати тимчасового лікування інсуліном.

#### *Послаблювальні засоби.*

Хронічне зловживання послаблювальними засобами може призводити до погіршення обміну речовин.

#### *Алкоголь.*

Гостре або хронічне вживання алкоголю може непередбачуваним чином посилювати або послаблювати цукрознижувальну дію препарату Манініл® 3,5.

#### *Порушення функцій печінки і нирок та ендокринні розлади.*

Хворим з порушенням функцій печінки або нирок чи зниженою функцією щитовидної залози, гіпофіза або кори надниркових залоз слід з особливою обережністю застосовувати препарат.

#### *Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (дефіцит Г6ФД).*

У пацієнтів із дефіцитом Г6ФД лікування препаратами сульфонілсечовини може спричинити гемолітичну анемію. Оскільки глібенкламід належить до хімічного класу препаратів сульфонілсечовини, пацієнтам із дефіцитом Г6ФД слід застосовувати його лише з обережністю.

та розглядати можливість переведення на препарати, альтернативні похідним сульфонілсечовини.

*Пацієнти літнього віку.*

Вік 65 років і більше ідентифіковано як фактор ризику гіпоглікемії у пацієнтів, які отримують лікування препаратами сульфонілсечовини. У пацієнтів літнього віку може бути складно розпізнати гіпоглікемію. Початкова і підтримуюча дози глібенкламід у пацієнтів літнього віку повинні бути ретельно скориговані з метою зниження ризику гіпоглікемії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Для цієї вікової групи у першу чергу слід надати перевагу препаратам сульфонілсечовини з коротшим часом дії.

*Лікарський засіб Манініл® 3,5 містить лактозу.*

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Хворим з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати даний лікарський засіб.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність.*

Лікарський засіб Манініл® 3,5 протипоказаний під час вагітності. Оскільки пероральні антидіабетичні препарати не регулюють рівень глюкози в крові так само надійно, як інсулін, вони зовсім не підходять для лікування діабету під час вагітності.

Контроль діабету інсуліном є терапією вибору під час вагітності. Якщо це можливо, застосування пероральних антидіабетичних препаратів слід відмінити і замінити інсуліном ще до настання запланованої вагітності.

*Годування груддю.*

Оскільки невідомо, чи проникає лікарський засіб Манініл® 3,5 у грудне молоко, він протипоказаний у період годування груддю. Пацієнток, які годують груддю, слід лікувати інсуліном з метою контролю діабету, або такі пацієнтки повинні припинити годування груддю.

*Фертильність.*

Даних про вплив діючої речовини глібенкламід на фертильність у людини немає.

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

Під час випадків гіпо- або гіперглікемії уважність і швидкість реакцій можуть бути порушені, особливо на початку або після зміни лікування чи у разі нерегулярного прийому глібенкламід у пацієнтів. У ситуаціях, в яких ці здатності мають особливе значення (наприклад, керування автомобілем або робота з механізмами), це може становити ризик. Тому пацієнтам слід рекомендувати

вживання запобіжних заходів для уникнення гіпоглікемії під час керування транспортними засобами. Це особливо важливо для пацієнтів з частими епізодами гіпоглікемії або зниженою чи відсутньою здатністю сприймати симптоми-передвісники гіпоглікемії. У таких випадках слід переглянути доцільність керування автомобілем.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### *Дозування.*

Корекцію дози препарату Манініл® 3,5 повинен проводити тільки лікар одночасно з корекцією дієти. Дозування залежить від результатів дослідження обміну речовин (рівня глюкози в крові та сечі).

Терапію рекомендується починати з якомога меншої дози. Перш за все це стосується хворих із особливою схильністю до гіпоглікемії або масою тіла менше 50 кг. Необхідно враховувати, що в лікарському засобі Манініл® 3,5 глібенкламід міститься в мікронізованій формі, тому рекомендовані дози препарату Манініл® 3,5 відрізняються від доз лікарських засобів, в яких глібенкламід міститься в немікронізованій формі.

Початок лікування. Дозування слід підвищувати поступово, починаючи з якомога меншої дози:

-  $\frac{1}{2}$  (до 1) таблетки лікарського засобу Манініл® 3,5 (що відповідає 1,75–3,5 мг глібенкламід) на добу.

Якщо обмін речовин залишається незадовільним, дозу слід підвищувати поступово, з інтервалами від кількох діб до, приблизно, одного тижня, доводячи її до терапевтично необхідної добової дози, що становить:

- максимально 3 таблетки лікарського засобу Манініл® 3,5 (що відповідає 10,5 мг глібенкламід) на добу.

Переведення з інших лікарських засобів для зниження рівня глюкози в крові. Переведення з іншого перорального антидіабетичного лікарського засобу на препарат Манініл® 3,5 слід виконувати обережно і розпочинати з:

-  $\frac{1}{2}$  (до 1) таблетки лікарського засобу Манініл® 3,5 (що відповідає 1,75–3,5 мг глібенкламід) на добу.

Корекція дози. Хворим літнього віку, ослабленим або особам із недостатнім харчуванням, а також пацієнтам із порушенням функції нирок або печінки початкову та підтримуючу дози необхідно зменшити у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії. Крім цього, у разі зміни маси тіла або способу життя пацієнта слід розглянути коригування дози.

Комбінація з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами. Лікарський засіб Манініл® 3,5 можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з метформіном. В обґрунтованих випадках хворим із непереносимістю метформіну може бути показане додаткове призначення тiazолідиндіонів (наприклад піоглітазону).

Лікарський засіб Манініл® 3,5 також можна комбінувати з пероральними антидіабетичними препаратами, що не стимулюють викид інсуліну (гуарова камедь або акарбоза).

При вторинній неефективності терапії глібенкламідом можна спробувати комбіноване лікування інсуліном. При повному припиненні секреції ендogenousного інсуліну показана монотерапія інсуліном.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти віком від 65 років: початкова і підтримуюча дози глібенкламіду повинні бути ретельно скориговані з метою зниження ризику гіпоглікемії. Лікування слід розпочинати з найнижчої можливої дози й у разі необхідності поступово її підвищувати (див. розділ «Особливості застосування»).

*Спосіб застосування.*

Таблетки слід приймати перед вживанням їжі, не розжовувати та запивати достатньою кількістю рідини (краще склянкою води).

При добовій дозі більш ніж 2 таблетки лікарського засобу Манініл® 3,5 рекомендується розділяти загальну кількість на ранкову та вечірню дози у співвідношенні 2:1.

Важливо застосовувати препарат щоразу в один і той же час. Помилки при прийомі, наприклад, якщо хворий забув прийняти таблетки, ніколи не можна компенсувати застосуванням таблеток у більшій кількості.

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання. Контроль обміну речовин слід проводити через рекомендовані регулярні проміжки часу.

Зокрема, необхідно регулярно перевіряти концентрацію глюкози в крові та сечі; додатково рекомендується перевіряти рівень HbA<sub>1c</sub> і/або фруктозаміну, а також інші показники (наприклад рівень ліпідів у крові).

***Діти.***

Безпека і ефективність застосування препарату Манініл® 3,5 дітям та підліткам не доведені, тому даний лікарський засіб не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків.

***Передозування.***

Гостре виражене передозування лікарським засобом Манініл® 3,5, наприклад застосування незначно підвищених доз протягом тривалого часу, може призвести до тяжкої пролонгованої гіпоглікемії, що становить загрозу життю. Щойно виявлене передозування, необхідне ретельне спостереження доти, доки не буде встановлено, що пацієнту більше не загрожує небезпека. Слід враховувати, що гіпоглікемія та її клінічні прояви після тимчасового одужання пацієнта можуть виникнути знову. Значне передозування і тяжкі реакції, такі, наприклад, як втрата свідомості та інші серйозні неврологічні порушення, слід розглядати як невідкладні стани, що потребують негайного лікування та госпіталізації.

*Симптоми передозування.*

При умисному передозуванні є небезпека затяжної гіпоглікемії з можливими рецидивами після декількох днів успішного початкового лікування. У пацієнтів з помутнінням свідомості може швидко розвинутися гіпоглікемічна кома, що проявляється втратою свідомості, тахікардією,



вологою шкірою, гіпертермією, руховим збудженням, гіперрефлексією, парезами з позитивним рефлексом Бабінського.

*Терапевтичні заходи при передозуванні.*

Див. розділ «Побічні реакції» щодо терапії легкої гіпоглікемії.

При випадкових інтоксикаціях і при наявності контакту з хворим (у разі відсутності схильності до судом) додатково до внутрішньовенного введення глюкози слід спочатку викликати блювання або провести промивання шлунка.

Пацієнтам, які знаходяться у непритомному стані, слід негайно розпочати внутрішньовенне введення глюкози (40–80 мл 40 % розчину глюкози у вигляді ін'єкції з подальшою інфузією 5–10 % розчину глюкози).

Потім можна додатково ввести 1 мг глюкагону внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Якщо після цього хворий не приходить до свідомості, такий захід можна повторити, а надалі може бути потрібне проведення інтенсивної терапії.

Особливо для дітей, які ненавмисно прийняли лікарський засіб Манініл® 3,5, розчин глюкози необхідно дозувати обережно з метою уникнення небезпечної гіперглікемії; потім необхідний ретельний контроль рівня глюкози в крові.

Пацієнтам, які прийняли препарат Манініл® 3,5 в кількостях, що становлять загрозу для життя, необхідне проведення детоксикації шляхом промивання шлунка і призначення активованого вугілля за умови, що лікарський засіб застосовувався не так давно.

При затяжній гіпоглікемії вимагається спостереження за хворим протягом кількох діб з регулярним контролем рівня цукру в крові та, якщо необхідно, з проведенням інфузійної терапії.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції виникали з такою частотою: дуже часто:  $\geq 1/10$ ; часто:  $\geq 1/100 - < 1/10$ ; нечасто:  $\geq 1/1000 - < 1/100$ ; рідко:  $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ; дуже рідко:  $< 1/10000$ ; невідомо (частоту неможливо оцінити на підставі доступних даних).

### **Гіпоглікемія.**

Гіпоглікемія – найпоширеніша побічна реакція терапії глібенкламідом.

Вона може набувати затяжного характеру на тлі прийому глібенкламиду та призводити до тяжкої гіпоглікемії з комою, що загрожує життю хворого. У разі дуже замаскованого перебігу гіпоглікемії, при автономній нейропатії або супутній терапії симпатолітичними засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») типові симптоми-передвісники гіпоглікемії можуть бути ослаблені або відсутні. Клінічна картина тяжкого нападу гіпоглікемії може нагадувати інсульт.

Можливі причини гіпоглікемії описані в розділі «Особливості застосування».

Гіпоглікемію визначають як падіння рівня глюкози в крові нижче приблизно 50 мг/дл. Для

пацієнта або тих, хто знаходиться поряд з ним, сигналом, що свідчить про надмірно виражене падіння рівня глюкози в крові, можуть бути такі симптоми-передвісники: раптове потовиділення, посилене серцебиття, тремтіння, відчуття голоду, занепокоєння, відчуття повзання мурашок у ротовій порожнині, блідість шкіри, головний біль, сонливість, розлади сну, відчуття страху, невпевненість рухів, оборотні неврологічні симптоми (наприклад порушення мовлення та зору, ознаки паралічу або порушення чутливості).

У разі прогресування гіпоглікемії хворий може втратити самоконтроль і свідомість. У таких пацієнтів зазвичай волога холодна шкіра, і вони схильні до судом.

Хворий на цукровий діабет може контролювати легку гіпоглікемію шляхом вживання цукру або їжі чи напоїв, що містять велику кількість цукру. Тому їм завжди слід носити з собою 20 грамів глюкози.

Якщо неможливо одразу усунути гіпоглікемію, необхідно негайно викликати лікаря.

### **Інші побічні реакції.**

*Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи.*

Рідко: тромбоцитопенія.

Дуже рідко: лейкопенія, еритропенія, гранулоцитопенія аж до розвитку агранулоцитозу, панцитопенія, гемолітична анемія. Зазначені зміни картини крові зазвичай мають оборотний характер після відміни препарату, але також дуже рідко можуть становити загрозу для життя.

*Розлади з боку імунної системи.*

Дуже рідко: можлива перехресна алергія із сульфонамідами, похідними сульфонамідів та пробенецидом.

*Розлади з боку обміну речовин і харчування.*

Часто: збільшення маси тіла.

Дуже рідко: гіпонатріємія, дисульфірамоподібна реакція.

*Розлади з боку органів зору.*

Дуже рідко: у зв'язку зі зміною концентрації глюкози в крові можливі мінущі порушення зору та акомодатції, особливо на початку лікування.

*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.*

Нечасто: нудота, відчуття переповнення/здуття у шлунку, блювання, біль у животі, діарея, відрижка, металічний присмак.

Ці скарги часто мають мінущий характер і загалом не вимагають відміни препарату.

*Розлади з боку печінки та жовчного міхура.*

Дуже рідко: мінуще підвищення АсАТ та АлАТ, лужної фосфатази, медикаментозний гепатит, внутрішньопечінковий холестаза, можливо, спричинений алергічною реакцією гіперергічного типу тканини печінки.

Такі порушення функції печінки мають оборотний характер після відміни препарату Манініл® 3,5, але можуть також призвести до печінкової недостатності, що загрожує життю.

*Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Нечасто: свербіж, кропив'янка, вузлувата еритема, кореподібна або макулопапульозна екзантема, підвищена фоточутливість, пурпура.

Ці скарги є реакціями підвищеної чутливості, що мають оборотний характер, але дуже рідко вони можуть перейти у загрозові для життя стани, що супроводжуються задишкою та зниженням артеріального тиску аж до розвитку шоку.

Дуже рідко: алергічний васкуліт, що становить загрозу життю, генералізовані реакції гіперчутливості, включаючи шкірний висип, артралгію, лихоманку, протеїнурію та жовтяницю. При появі шкірних реакцій слід одразу повідомити про це лікаря.

*Розлади з боку нирок і сечовидільної системи.*

Дуже рідко: помірна діуретична дія, оборотна протеїнурія.

*Інші побічні реакції.*

Невідомо: понсо 4R може спричиняти алергічні реакції.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему оповіщення.

**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 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 120 таблеток у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Берлін-ХемІ АГ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.