

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ТІВОРЕЛЬ (TIVOR-L®)

Склад:

діючі речовини: левокарнітин та аргініну гідрохлорид;

1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину;

допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Код АТХ В05Х В.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тіворель містить як діючі речовини амінокислоти левокарнітин та аргініну гідрохлорид.

Аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різностороннім клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, виявляє важливі в критичному стані організму протекторні ефекти.

Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається в процеси фібринолізу, сперматогенезу, чинить мембранодеполяризуючу дію.

Аргінін є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці. Гіпоамоніємічний ефект препарату реалізується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину. Чинить гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах.

Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Аргінін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Препарат стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини, регулює вміст глюкози в крові під час фізичного навантаження. Чинить кислотоутворювальну дію і сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги.

Левокарнітин є природною речовиною, що бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонів тіл. Лише L-ізомер карнітину є біологічно активним.

Левокарнітин необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення й утворення енергії. Жирні кислоти використовуються як енергетичний субстрат всіма тканинами, за винятком мозку. У скелетних м'язах та міокарді жирні кислоти є основним субстратом для одержання енергії.

Левокарнітин відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, оскільки окислення жирних кислот залежить від наявності достатньої кількості цієї речовини. Експериментальні

дослідження показали, що за деяких умов, таких як стрес, гостра ішемія, міокардит, можливе зниження рівня левокарнітину в міокардіальній тканині. Проведено велику кількість досліджень на тваринах, у яких підтверджено позитивну дію левокарнітину у разі різних індукованих кардіальних розладів: гостра та хронічна ішемія, декомпенсація серцевої діяльності, серцева недостатність у результаті міокардиту, медикаментозна кардіотоксичність (таксани, адриаміцин тощо).

Вивільняючи коензим-А зі складних тіоефірів, левокарнітин також посилює окислення вуглеводів у циклі трикарбонових кислот Кребса, стимулює активність ключового ферменту гліколізу – піруватдегідрогенази, а в скелетних м'язах – окиснення амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Таким чином, левокарнітин прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонових тіл.

У людини фізіологічні потреби у карнітині поповнюються за рахунок споживання продуктів харчування, що містять карнітин (насамперед м'яса), та шляхом ендogenous синтезу у печінці із триметиллізину. Найбільша концентрація левокарнітину визначається в м'язовій тканині, в міокарді та печінці.

Первинний системний дефіцит карнітину характеризується низькою концентрацією левокарнітину в плазмі крові, еритроцитах і/або тканинах. Вторинний дефіцит карнітину може бути наслідком вроджених порушень метаболізму карнітину або ятрогенних втручань, таких як гемодіаліз.

Фармакокінетика.

При безперервній внутрішньовенній інфузії максимальна концентрація аргініну гідрохлориду в плазмі крові спостерігається через 20–30 хв від початку введення. Аргінін проникає через плацентарний бар'єр, фільтрується в ниркових клубочках, однак практично повністю реабсорбується в ниркових каналцях.

Левокарнітин всмоктується клітинами слизової оболонки тонкого кишечника і відносно повільно входить у кров'яне русло; імовірно, всмоктування пов'язане з активним транслюмінальним механізмом. Всмоктування після перорального прийому обмежене (< 10 %) та мінливе.

Абсорбований левокарнітин транспортується в різні органи через кров; вважається, що у процесі транспортування задіяна транспортна система еритроцитів.

Левокарнітин виводиться головним чином із сечею. Швидкість виведення прямо пропорційна концентрації карнітину в крові.

Левокарнітин практично не метаболізується в організмі.

Клінічні характеристики.

Показання.

У складі комплексного лікування ішемічної хвороби серця.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до лікарського засобу. Тяжкі порушення функції нирок; гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні лікарського засобу Тіворель необхідно враховувати, що препарат може спричинити виражену та стійку гіперкаліємію на тлі ниркової недостатності у хворих, які приймають або приймали спіронолактон. Попереднє застосування калійзберігаючих діуретиків також може сприяти підвищенню рівня концентрації калію в крові. При одночасному застосуванні з амінофіліном можливе підвищення рівня інсуліну в крові.

Одночасне застосування глюкокортикоїдів призводить до накопичення левокарнітину в тканинах організму (крім печінки). Інші анаболічні засоби посилюють ефект препарату.

У пацієнтів, які отримували одночасно з левокарнітином антикоагулянти кумаринового ряду (див. розділ «Особливості застосування»), спостерігалися дуже рідкісні випадки підвищення

міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). МНВ або інший відповідний коагуляційний тест слід проводити щотижня, до моменту, поки показники не стануть стабільними, і щомісяця після цього, у пацієнтів, які приймають такі антикоагулянти разом з левокарнітином.

Одночасне застосування левокарнітину із засобами, що індукують гіпокарнітинемію через посилення виведення карнітину нирками (наприклад, вальпроєва кислота, проліки, що містять півалонову кислоту, цефалоспорини, цисплатин, карбоплатин, іфосфамід), може зменшити його рівень.

Лікарський засіб несумісний з тіопенталом.

Особливості застосування.

У пацієнтів з нирковою недостатністю перед початком інфузії необхідно перевірити діурез та рівень калію в плазмі крові, оскільки препарат може сприяти розвитку гіперкаліємії.

Лікарський засіб з обережністю застосовують при порушенні функції ендокринних залоз.

Препарат може стимулювати секрецію інсуліну і гормону росту.

При появі сухості у роті необхідно перевірити рівень цукру в крові.

Обережно слід застосовувати при порушеннях обміну електролітів, захворюваннях нирок.

Якщо на тлі прийому препарату наростають симптоми астенії, лікування необхідно відмінити.

Препарат з обережністю застосовують у пацієнтів із стенокардією.

Левокарнітин покращує засвоєння глюкози, тому застосування лікарського засобу Тіворель у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують лікування цукрознижувальними препаратами, може призвести до гіпоглікемії. Рівень глюкози в плазмі крові у таких випадках необхідно регулярно контролювати для своєчасної корекції терапії.

Спостерігалися дуже рідкісні випадки підвищення міжнародного нормалізованого відношення у пацієнтів, які одночасно приймали левокарнітин та антикоагулянти кумаринового ряду (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При супутньому застосуванні кумаринових антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг.

Повідомляли про судомні напади у пацієнтів з наявною судомною активністю в анамнезі, однак до кінця не з'ясовано, чи збільшує левокарнітин частоту та/або ступінь тяжкості судом.

У випадках, коли левокарнітин підозрюється в причині судомних нападів, слід розглянути можливість відміни застосування даного лікарського засобу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає даних щодо застосування Тіворелю вагітним жінкам. Дані щодо екскреції препарату у грудне молоко та його дія на плід невідомі. Тому у період вагітності або годування груддю лікарський засіб призначають лише тоді, коли очікувана користь для жінки переважає потенційний ризик для плода.

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

В окремих випадках деякі побічні реакції з боку центральної нервової системи можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб вводять внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину.

Добова доза препарату – 100 мл розчину.

Діти.

Немає даних щодо застосування препарату дітям.

Передозування.

Симптоми. Ниркова недостатність, гіпоглікемія, метаболічний ацидоз, великі дози препарату можуть спричинити діарею.

Лікування. У разі передозування інфузію препарату необхідно припинити. Слід контролювати фізіологічні реакції та підтримувати життєві функції організму. За необхідності вводять піддужуючі засоби і засоби для налагодження діурезу (салуретики), розчини електролітів (0,9 % розчин натрію хлориду), 5 % розчин глюкози. Терапія симптоматична.

Побічні реакції.

З боку опорно-рухового апарату: біль у суглобах.

З боку травного тракту: сухість у роті, нудота, блювання, біль у животі, діарея.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: зміни в місці введення, включаючи гіперемію, відчуття свербіжжю, блідість шкіри, аж до акроціанозу.

З боку імунної системи: анафілактичний шок, реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка.

З боку серцево-судинної системи: коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, судоми, тремор, частіше при перевищенні швидкості введення.

Загальні розлади: гіпертермія, відчуття жару, ломота у тілі.

Лабораторні показники: гіперкаліємія.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб несумісний з тіопенталом.

Упаковка.

По 100 мл у пляшці; по 1 пляшці в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.