

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dipeptiven, 200 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera:

| Substancja czynna | Ilość |
|---|---|
| <i>N(2)-L-alanyl -L- glutaminum</i> (N(2)-L-alanylo-L-glutamina) | 200 mg (co odpowiada 82,0 mg L-alaniny i 134,6 mg L-glutaminy) |
| Osmolarność teoretyczna | 921 mOsm/l |
| Kwasowość roztworu | 90 - 105 mmol NaOH/l |
| pH | 5,4 - 6,0 |

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Przejrzysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dipeptiven jest wskazany jako podawany dożylnie składnik klinicznej diety żywieniowej u pacjentów w stanach podwyższonego katabolizmu i (lub) metabolizmu. Może być stosowany u pacjentów żywionych pozajelitowo lub dojelitowo oraz u pacjentów żywionych jednocześnie pozajelitowo i dojelitowo.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Roztwór do infuzji otrzymany po zmieszaniu produktu leczniczego Dipeptiven z roztworem wykazującym zgodność farmaceutyczną.

Roztwory mieszanin o osmolarności powyżej 800 mOsm/l powinny być podawane do żyły centralnej.

Dorośli pacjenci

Dipeptiven jest stosowany w żywieniu pozajelitowym lub dojelitowym albo w żywieniu jednocześnie pozajelitowym i dojelitowym. Dawkowanie zależy od ciężkości stanu katabolicznego i zapotrzebowania na aminokwasy/białko.

Podczas żywienia pozajelitowego/dojelitowego nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 g aminokwasów/białka na kilogram masy ciała. W obliczeniach należy uwzględnić zawartość alaniny i glutaminy w produkcie leczniczym Dipeptiven. Proporcja aminokwasów pochodzących z produktu leczniczego Dipeptiven nie powinna przekraczać około 30% całkowitej podaży aminokwasów/białka.

Dawka dobowa

1,5-2,5 ml produktu leczniczego Dipeptiven na kilogram masy ciała (równoważne 0,3-0,5 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy na kilogram masy ciała). Odpowiada to od 100 do 175 ml produktu leczniczego Dipeptiven do stosowania u pacjenta o masie ciała 70 kg.

Maksymalna dawka dobowa: 2,5 ml na kilogram masy ciała produktu leczniczego Dipeptiven, co odpowiada 0,5 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy na kilogram masy ciała.

Maksymalna dawka dobowa: 0,5 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy na kilogram masy ciała powinna być podawana w mieszaninie z co najmniej 1,0 g aminokwasów/białka na kilogram masy ciała na dobę. Uwzględniając ilość aminokwasów zawartych w produkcie leczniczym Dipeptiven, dawka dobowa wynosi co najmniej 1,5 g aminokwasów/białka na kilogram masy ciała.

Przykłady podaży produktu leczniczego Dipeptiven i innych aminokwasów w roztworze do żywienia pozajelitowego i (lub) białka w roztworze do żywienia dojelitowego:

- zapotrzebowanie na aminokwasy/białko równe 1,2 g/kg masy ciała na dobę:
0,8 g aminokwasów/białka + 0,4 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy/kg masy ciała na dobę;
- zapotrzebowanie na aminokwasy/białko równe 1,5 g/kg masy ciała na dobę:
1,0 g aminokwasów/białka + 0,5 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy/kg masy ciała na dobę;
- zapotrzebowanie na aminokwasy/białko równe 2,0 g/kg masy ciała na dobę:
1,5 g aminokwasów/białka + 0,5 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy/kg masy ciała na dobę.

Dipeptiven jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji i nie jest przeznaczony do bezpośredniego podawania.

Pacjenci żywieni pozajelitowo

Szybkość infuzji zależy od rodzaju roztworu nośnikowego i nie powinna przekraczać 0,1 g aminokwasów/kg masy ciała na godzinę.

Dipeptiven przed podaniem należy mieszać z wykazującym zgodność roztworem aminokwasów lub mieszaniną odżywczą zawierającą aminokwasy.

Pacjenci żywieni dojelitowo

Dipeptiven należy podawać w ciągłej infuzji trwającej od 20 do 24 godzin na dobę.

Podczas stosowania w infuzji do żył obwodowych, Dipeptiven należy rozcieńczyć do uzyskania osmolarności ≤ 800 mOsm/l (np. 100 ml produktu leczniczego Dipeptiven + 100 ml roztworu soli fizjologicznej).

Pacjenci żywieni jednocześnie dojelitowo i pozajelitowo

Całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Dipeptiven należy podawać w żywieniu pozajelitowym np. poprzez zmieszanie przed podaniem z wykazującym zgodność roztworem aminokwasów lub mieszaniną żywieniową zawierającą aminokwasy.

Szybkość infuzji zależy od rodzaju roztworu nośnikowego i powinna być dostosowana do proporcji żywienia pozajelitowego i dojelitowego.

Czas stosowania

Czas stosowania nie powinien przekraczać 3 tygodni.

Dzieci

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dipeptiven u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Dipeptiven nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 25 ml/minutę), ciężką niewydolnością wątroby, wstrząsem krążeniowym, niedotlenieniem, niewydolnością wielonarządową, ciężką kwasicą metaboliczną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu bezpiecznego podawania produktu leczniczego Dipeptiven, nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2,5 ml/kg mc. na dobę (co odpowiada 0,5 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy) (patrz punkty 4.2, 4.9 i 5.1).

Dipeptiven powinien być stosowany wyłącznie jako część żywienia klinicznego, a jego dawkowanie dostosowuje się do ilości białka/aminokwasów wymaganych do dostarczenia (patrz punkt 4.2). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na zastosowanie żywienia klinicznego (np. wstrząs krążeniowy, niedotlenienie, niestabilni pacjenci w stanie krytycznym, ciężka kwasica metaboliczna), nie należy podawać produktu leczniczego Dipeptiven.

Podczas obliczania zalecanej dawki produktu leczniczego Dipeptiven należy wziąć pod uwagę ilość glutaminy zawartej w doustnych/dojelitowych produktach przyjmowanych w połączeniu z żywieniem pozajelitowym.

Zaleca się systematyczne kontrolowanie wskaźników czynności wątroby u pacjentów z ustabilizowaną niewydolnością wątroby.

Ponieważ nie ma obecnie wystarczających danych dotyczących podawania produktu leczniczego Dipeptiven u kobiet w okresie ciąży, podczas karmienia piersią oraz u dzieci, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tych grupach pacjentów.

Należy kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy, osmolarność surowicy, równowagę wodną, równowagę kwasowo-zasadową, klirens kreatyniny, stężenie mocznika, jak również próby czynnościowe wątroby (fosfataza zasadowa, AlAT, AspAT) oraz potencjalne objawy hiperamonemii.

Wybór żyły obwodowej lub centralnej zależy od końcowej osmolarności mieszaniny. Ogólnie przyjmuje się osmolarność około 800 mOsm/l jako górną granicę do infuzji obwodowej, lecz wartość ta znacznie różni się zależnie od wieku i ogólnego stanu pacjenta oraz od stanu żył obwodowych.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Dipeptiven przez okres dłuższy niż dziewięć dni jest ograniczone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotychczas nie są znane żadne interakcje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Z powodu braku danych, produktu leczniczego Dipeptiven nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży i podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Nie są znane, jeśli produkt leczniczy jest podawany zgodnie z zaleceniami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podobnie jak w przypadku innych roztworów do infuzji, infuzja produktu leczniczego Dipeptiven z szybkością większą niż zalecana może spowodować dreszcze, nudności i wymioty.

W takich przypadkach infuzję należy natychmiast przerwać.

Dane uzyskane w trakcie badania z udziałem pacjentów w stanie krytycznym ze zdiagnozowaną niewydolnością przynajmniej dwóch narządów podczas przyjęcia i otrzymujących Dipeptiven w maksymalnej zatwierdzonej dawce (0,5 g alanylo-glutaminy/kg mc./dobę) podawanej w infuzji dożylniej wraz z wysoką dawką glutaminy w postaci dojelitowej (30 g), podawanej jako mieszanina alanylo-glutaminy i glicylo-glutaminy oraz bez odpowiedniego żywienia klinicznego, wykazały zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: dożylny roztwory uzupełniające; aminokwasy, kod ATC: B05X B02.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Dwupeptyd N(2)-L-alanylo-L-glutamina w organizmie ulega rozpadowi na aminokwasy: glutaminę i alaninę, dostarczając glutaminę z roztworem do żywienia pozajelitowego. Uwolnione aminokwasy, jako składniki odżywcze, są włączane do odpowiednich przestrzeni organizmu i metabolizowane w zależności od potrzeb organizmu. Wielu stanom chorobowym, w których wskazane jest żywienie kliniczne towarzyszy spadek stężenia glutaminy.

W dużym wieloośrodkowym badaniu, dorośli pacjenci w stanie krytycznym, ze zdiagnozowaną niewydolnością przynajmniej dwóch narządów podczas przyjęcia i wymagający wentylacji mechanicznej otrzymywali samą glutaminę, przeciwutleniacze, glutaminę i przeciwutleniacze albo placebo. W grupach otrzymujących glutaminę, pacjenci jednocześnie otrzymywali pozajelitowo i dojelitowo glutaminę w maksymalnych dozwolonych dawkach, dwukrotnie przekraczających dawkę zalecaną. Śmiertelność w całej badanej populacji po 28 dniach, będąca pierwszorzędownym punktem końcowym, nie różniła się

istotnie statystycznie między grupami. Jednak, w analizie retrospektywnej, u pacjentów otrzymujących połączoną bardzo wysoką całkowitą dawkę glutaminy w niewyrównanym wstrząsie i niewydolności nerek, 6-miesięczna śmiertelność była znamienne zwiększona. Żywnienie kliniczne pozajelitowe z glutaminą nie powinno być stosowane u pacjentów z niewyrównanym wstrząsem, zwłaszcza jeżeli współistnieje niewydolność nerek (patrz punkt 4.9). Wydaje się, że w tych konkretnych warunkach zdolność pacjenta do metabolizowania glutaminy została przekroczona (patrz także punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

N(2)-L-alanylo-L-glutamina po infuzji szybko ulega rozpadowi na alaninę i glutaminę. Okres półtrwania u człowieka wynosi pomiędzy 2,4 i 3,8 min (w schyłkowej niewydolności nerek 4,2 min), a klirens osoczowy pomiędzy 1,6 i 2,7 l/min. Rozpadowi dwupeptydu towarzyszy równomolarny wzrost ilości odpowiednich wolnych aminokwasów. Hydrolyza prawdopodobnie zachodzi wyłącznie w przestrzeni pozakomórkowej. Eliminacja N(2)-L-alanylo-L-glutaminy przez nerki podczas ciągłej infuzji wynosi mniej niż 5%, tak więc jest taka sama jak aminokwasów podawanych w infuzji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i podprzewlekła: przeprowadzono szereg badań wielkości dawki u szczurów i psów w okresie od 1 do 7 dni. U szczurów infuzja 50 ml/kg mc. N(2)-L-alanylo-L-glutaminy, w postaci roztworu 10%, 15%, 20% i 30%, przez 4 godz./dobę prowadziła do skurczów tonicznych, wzrostu częstości oddechu i śmierci. Infuzja 50 ml/kg mc. w postaci 10% roztworu (5 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy/kg mc.) powodowała występowanie martwicy w miejscu wkłucia, zmniejszenie masy ciała i żółte zabarwienie nerek szczurów (6 godz./dobę) oraz przyspieszenie akcji serca u psa (8 godz./dobę).

Przeprowadzono badania u psów (8 godz./dobę) i u szczurów (6 godz./dobę), z dawkami 0,5 i 1,5 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy/kg mc./dobę dożylnie przez 13 tygodni oraz z dawką 4,5 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy/dobę dożylnie przez 6 tygodni.

U psów występowały wymioty. Po stosowaniu wysokich dawek obserwowano skurcze toniczne i toniczno-kloniczne, zwiększenie wydzielania śliny, ataksję, uspokojenie i przyjmowanie pozycji leżącej na boku.

Potencjalne działania mutagenne i rakotwórcze: badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania mutagennego. Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwego działania rakotwórczego. Nie należy się spodziewać działania rakotwórczego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję: w badaniach przeprowadzonych u zwierząt nie zaobserwowano żadnych objawów działania teratogenego czy też innych uszkodzeń embriotoksycznych lub okołoporodowych po stosowaniu dawek do 1,6 g N(2)-L-alanylo-L-glutaminy/kg mc./dobę.

Tolerancja miejscowa: po powtarzanej infuzji dożylniej N(2)-L-alanylo-L-glutaminy (roztwór 5% i 10%) przez 13 tygodni, u szczurów i u psów występowały objawy nietolerancji w miejscach infuzji (obrzęk, przebarwienia, martwica), rozpoczynając od dawki 0,5 g/kg mc. Histopatologicznie stwierdzono u szczurów reakcje zapalne na produkt leczniczy, z umiarkowanym do znacznie rozwiniętego martwiczo-ropnego zapalenia skóry i osteomalacją kręgów ogonowych, zakrzepowe zapalenie żył i zapalenie okołozylne. U psów obserwowano okołonaczyniowe reakcje zapalne i, sporadycznie, niedrożność naczyń. Badania miejscowej tolerancji prowadzone u psów po jednorazowym podaniu dotętnicznym, okołozylnym i domięśniowym nie wykazały nietypowych reakcji nietolerancji po nieprawidłowym podaniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Produkt leczniczy należy użyć bezpośrednio po otwarciu butelki.

Nie należy przechowywać produktu leczniczego Dipeptiven po zmieszaniu z innymi składnikami.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z bezbarwnego szkła typu II z gumowym korkiem

50 ml

100 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Dipeptiven jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji, który nie jest przeznaczony do bezpośredniego podawania. Pojemnik i roztwór należy obejrzeć przed użyciem.

Stosować tylko roztwór przezroczysty, wolny od cząstek stałych, z nieuszkodzonego pojemnika.

Tylko do jednorazowego użycia.

Dodanie koncentratu do roztworu nośnikowego należy wykonać w warunkach aseptycznych, przed podaniem go pacjentowi.

Należy zapewnić dokładne wymieszanie i zgodność farmaceutyczną. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Dipeptiven podaje się z roztworem nośnikowym. Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D-61346 Bad Homburg v.d.H.

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/7330

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 października 1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 maja 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**