

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dipeptiven 200 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje:

učinkovina	količina
N(2)-L-alanil-L-glutamin	200 mg (= 82,0 mg L-alanina, 134,6 mg L-glutamina)
teoretična osmolarnost:	921 mosmol/l
titracijska kislost:	90–105 mmol NaOH/l
pH:	5,4–6,0

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.
Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dipeptiven je indicirano kot del klinične prehranske sheme pri bolnikih s hiperkataboličnimi in/ali hipermetaboličnimi stanji. Dajati ga je treba skupaj s parenteralno ali z enteralno prehrano ali s kombinacijo obeh.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Raztopina za infundiranje po mešanju s kompatibilno raztopino za infundiranje
Raztopine mešanic z osmolarnostjo nad 800 mosmol/l je treba infundirati v centralno veno.

Odrasli

Zdravilo Dipeptiven se daje vzporedno s parenteralno ali z enteralno prehrano ali s kombinacijo obeh. Odmerjanje je odvisno od resnosti kataboličnega stanja in od potreb po aminokislinah/beljakovinah. Pri parenteralni/enteralni prehrani se ne sme preseči največjega dnevnega odmerka 2 g aminokislin in/ali beljakovin na kg telesne mase. Pri izračunih je treba upoštevati vnos alanina in glutamina z zdravilom Dipeptiven. Delež aminokislin, vnešenih z zdravilom Dipeptiven ne sme preseči približno 30 % celotnega vnosa aminokislin/beljakovin.

Dnevni odmerek

1,5–2,5 ml zdravila Dipeptiven na kg telesne mase (kar ustreza 0,3–0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina na kg telesne mase). To pri bolniku s 70 kg telesne mase pomeni od 100 do 175 ml zdravila Dipeptiven.

Največji dnevni odmerek: 2,5 ml (kar ustreza 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina) zdravila Dipeptiven na kg telesne mase.

Največji dnevni odmerek 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina na kg telesne mase je treba uporabiti v kombinaciji z vsaj 1,0 g aminokislin/beljakovin na kg telesne mase na dan. Vključno z aminokislinami iz zdravila Dipeptiven je tako dnevni odmerek vsaj 1,5 g aminokislin/beljakovin na kg telesne mase.

Naslednji izračuni so primeri vnosa zdravila Dipeptiven v kombinaciji z aminokislinami v raztopinah za parenteralno prehrano in/ali beljakovinami v pripravkih za enteralno prehrano:

Potreba po aminokislinah/beljakovinah 1,2 g/kg telesne mase na dan:
0,8 g aminokislin/beljakovin + 0,4 g N(2)-L-alanil-L-glutamina na kg telesne mase.

Potreba po aminokislinah/beljakovinah 1,5 g/kg telesne mase na dan:
1,0 g aminokislin/beljakovin + 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina na kg telesne mase.

Potreba po aminokislinah/beljakovinah 2 g/kg telesne mase na dan:
1,5 g aminokislin/beljakovin + 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina na kg telesne mase.

Zdravilo Dipeptiven je koncentrat za raztopino za infundiranje, ki ni namenjen za neposredno dajanje.

Bolniki s popolno parenteralno prehrano

Hitrost infundiranja je odvisna od nosilne raztopine in ne sme preseči 0,1 g aminokislin/kg telesne mase na uro.

Zdravilo Dipeptiven je treba pred dajanjem zmešati s kompatibilno nosilno raztopino aminokislin oziroma dodati infuzijski shemi, ki vsebuje aminokislino.

Bolniki s popolno enteralno prehrano

Zdravilo Dipeptiven se infundira kontinuirano od 20 do 24 ur na dan. Za infundiranje v periferno veno je treba zdravilo Dipeptiven razredčiti na osmolarnost ≤ 800 mosmol/l (npr. 100 ml zdravila Dipeptiven + 100 ml fiziološke raztopine).

Bolniki s kombinirano enteralno in parenteralno prehrano

Skupni dnevni odmerek zdravila Dipeptiven je treba dati s parenteralno prehrano, tj. ga je treba pred dajanjem zmešati s kompatibilno raztopino aminokislin ali infuzijsko shemo, ki vsebuje aminokislino. Hitrost infundiranja je odvisna od hitrosti infundiranja nosilne raztopine in jo je treba prilagoditi glede na deleže parenteralne in enteralne prehrane.

Trajanje uporabe

Uporaba ne sme trajati več kot 3 tedne.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista ugotovljeni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Dipeptiven se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 25 ml/minuto (0,42 ml/s)), hudo jetrno insuficienco, cirkulacijski šok, hipoksijo, večorgansko odpoved ali hudo metabolično acidozo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za varno uporabo zdravila Dipeptiven največji odmerek ne sme preseči 2,5 ml (kar ustreza 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina) na kg telesne mase na dan (glejte poglavja 4.2, 4.9 in 5.1).

Zdravilo Dipeptiven se sme uporabljati le kot del klinične prehrane, odmerjanje zdravila pa je odvisno od količine beljakovin/aminokislin, ki jo bolnik dobi s prehrano (glejte poglavje 4.2). Če klinično stanje ne dopušča prehrane (npr. cirkulacijski šok, hipoksija, nestabilni kritično bolni bolniki, huda metabolna acidoza), se zdravila Dipeptiven ne sme uporabljati.

Pri predpisovanju odmerjanja zdravila Dipeptiven je potrebno upoštevati peroralni/enteralni vnos formul, ki vsebujejo glutamin, v kombinaciji s parenteralno prehrano.

Pri bolnikih s kompenzirano insuficienco jeter je priporočljivo redno nadzirati parametre delovanja jeter.

O uporabi zdravila Dipeptiven pri nosečnicah, doječih materah in otrocih trenutno ni dovolj podatkov, zato uporaba pripravka v teh skupinah bolnikov ni priporočljiva.

Kontrolirati je treba serumske elektrolite, osmolarnost seruma, ravnovesje vode, acido-bazno stanje, očistek kreatinina, sečnino, teste jetrne funkcije (alkalno fosfatazo, ALT, AST) in možne simptome hiperamonemije.

Nadzirati je treba encime alkalno fosfatazo, ALT, AST, koncentracijo bilirubina in acido-bazno stanje.

Izbira periferne ali centralne vene je odvisna od končne osmolarnosti mešanice. Splošno sprejeta meja za periferno infundiranje je okrog 800 mosmol/l, vendar se občutno razlikuje glede na bolnikovo starost in splošno stanje in glede na stanje perifernih ven.

Izkušnje z več kot 9-dnevno uporabo zdravila Dipeptiven so omejene.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doslej ni znanih medsebojnih delovanj.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravila Dipeptiven se zaradi pomanjkanja izkušenj ne sme uporabljati med nosečnostjo in obdobjem dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Ob pravilni uporabi jih ni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Če je hitrost infundiranja prevelika, se lahko tudi pri zdravlilu Dipeptiven pojavijo mrzlica, slabost in bruhanje, tako kot pri drugih raztopinah za infundiranje.

V takšnem primeru je treba infundiranje nemudoma prekiniti.

Izkušnje pri raziskavi na kritično bolnih bolnikih, ki so imeli ob sprejemu odpoved vsaj dveh organov in so dobivali največji dovoljeni dnevni odmerek zdravila Dipeptiven z intravensko infuzijo (0,5 g alanil-glutamina/kg/dan) skupaj z velikim odmerkom enteralnega glutamina (30 g) v obliki mešanice alanil-glutamina in glicil-glutamina ter so bili brez ustrezne klinične prehrane, so pokazale porast resnih neželenih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: dodatki intravenskim raztopinam; aminokisliline
Oznaka ATC: B05X B02

Dipeptid N(2)-L-alanil-L-glutamin se endogeno razcepi na aminokislini glutamin in alanin in tako zagotovi glutamin z infuzijskimi raztopinami za parenteralno prehrano. Sproščeni aminokislini kot hranili preideta vsaka v svoj telesni zbir in se presnovita v skladu s potrebami organizma. Številne bolezni, pri katerih je indicirana klinična prehrana, spremlja izčrpanje zaloga glutamina.

V obsežni multicentrični raziskavi so kritično bolni odrasli bolniki, ki so imeli ob sprejemu odpoved vsaj dveh organov in so potrebovali mehansko predihavanje, dobivali samo glutamin kot dopolnilo, antioksidante, glutamin in antioksidante ali pa placebo. V skupini, ki je dobivala glutamin, so bolniki sočasno dobivali parenteralni in enteralni glutamin v največjih dovoljenih odmerkih, ki so dvakratno presegali priporočeni odmerek. Glede mortalitete pri celotni populaciji bolnikov, vključenih v raziskavo, po 28 dneh (končni opazovani dogodek) ni bilo statistično pomembnih razlik med skupinami. Retrospektivna analiza pa je pokazala tendenco višanja mortalitete po 6 mesecih pri bolnikih, ki so dobili zelo velik skupni odmerek glutamina med šokom brez oživljanja in ledvično odpovedjo. Glutamin in prehrana se ne smeta dajati pri šoku brez oživljanja s sočasno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.9). Pod temi specifičnimi pogoji je bolnikova sposobnost presnavljanja glutamina očitno presežena (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

N(2)-L-alanil-L-glutamin se po infundiranju hitro razcepi v alanin in glutamin. Pri človeku sta ugotovljena razpolovni čas med 2,4 in 3,8 min (pri končni ledvični odpovedi 4,2 min) in plazemski očistek med 1,6 in 2,7 l/min (26,67-45,00 ml/s). Izginjanje dipeptida spremlja ekvimolaren porast ustreznih prostih aminokislin. Hidroliza verjetno poteka samo v zunajceličnem prostoru. Ledvična eliminacija N(2)-L-alanil-L-glutamina med stalnim infundiranjem je manj kot 5 % in torej enaka ledvični eliminaciji infundiranih aminokislin.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna in subkronična toksičnost: Pri podganah in psih je bilo opravljenih več preizkusov za določitev odmerka, ki so trajali od 1 do 7 dni. Pri podganah je infundiranje 10-, 15-, 20- in 30-odstotne raztopine N(2)-L-alanil-L-glutamina v odmerku 50 ml/kg telesne mase, 4 h/dan, povzročilo tonične krče, pospešeno frekvenco dihanja in smrt. Infundiranje 10-odstotne raztopine v odmerku 50 ml/kg telesne mase (5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg telesne mase) je pri podganah povzročilo nekrotične predele na infuzijskem mestu, zmanjšanje telesne mase in porumenelost ledvic (6 ur/dan), pri psih pa prehodno zvečanje srčne frekvence (8 ur/dan).

Pri psih (8 ur/dan) in podganah (6 ur/dan) so opravili raziskave z odmerki 0,5 in 1,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg telesne mase na dan intravensko 13 tednov in 4,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg telesne mase na dan intravensko 6 tednov.

Pri psih se je pojavilo bruhanje. Pri velikih odmerkih so opazili tonične ali tonično-klonične krče, zvečano slinjenje, ataksijo, sedacijo in lateralen položaj.

Mutageni in tumorigeni potencial: Testi *in vivo* in *in vitro* niso pokazali mutagenega potenciala. Raziskav tumorigenega potenciala ni bilo. Karcinogenih učinkov ni pričakovati.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja: V raziskavah na živalih z odmerki do 1,6 g N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg telesne mase na dan niso ugotovili teratogenih ali drugih embriotoksičnih in peripostnatalnih okvar.

Lokalna toleranca: Po ponavljajočih intravenskih infuzijah N(2)-L-alanil-L-glutamina (5- in 10-odstotne raztopine) v teku 13 tednov so se pri podganah in psih v odmerkih od 0,5 g/kg telesne mase naprej pojavljale intolerančne reakcije na infuzijskih mestih (otekanje, obarvanje, nekroze). Histopatološko so pri podganah ugotovili s substanco inducirane vnetne reakcije z blagim do popolnoma razvitim purulentnim nekrotizirajočim dermatitisom ter osteomalacijo repnih vretenc, tromboflebitis in periflebitis. Pri psih so opazili perivaskularne vnetne reakcije in, občasno, zaporo žil. Preizkusi lokalne tolerance pri psih po posamični, intraarterijski, paravenski in intramuskularni aplikaciji niso pokazali neobičajnih intolerančnih reakcij po nepravilni aplikaciji.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Raztopino je treba uporabiti takoj po odprtju steklenice.

Zdravila Dipeptiven se ne sme shranjevati po dodatku drugih sestavin.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni škatli.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

steklenica s 50 ml koncentrata

steklenica s 100 ml koncentrata

škatla z 10 steklenicami s 50 ml koncentrata

škatla z 10 steklenicami s 100 ml koncentrata

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

brezbarvno steklo tipa II (po Ph.Eur.)

gumijasta zaporka

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Dipeptiven je koncentrat za raztopino za infundiranje in ni namenjen za neposredno dajanie. Vsebnik in raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabite samo bistro raztopino brez delcev iz nepoškodovanih vsebnikov. Samo za enkratno uporabo.

Dodajanje koncentrata nosilni raztopini pred dajanjem je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Zagotoviti je treba popolno premešanje in kompatibilnost. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Zdravilo Dipeptiven se infundira v nosilni raztopini. Za podrobnosti glejte poglavje 4.2.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/00477/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 12. 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 9. 3. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 12. 2023