

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DIPEPTIVEN 200 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää:

200 mg N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia, joka vastaa
82,0 mg L-alaniinia ja 134,6 mg L-glutamiinia

Teoreettinen osmolariteetti: 921 mosmol/l
Titrattava happamuus: 90 - 105 mmol NaOH/l
pH: 5,4 - 6,0

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dipeptivenä käytetään osana laskimonsisäistä ravitsemushoitoa potilaille, joilla on hyperkatabolia ja/tai hypermetabolia. Sitä käytetään yhdessä parenteraalisen tai enteraalisen ravitsemuksen tai näiden molempien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Valmistetaan infuusionesteeksi sekoittamalla yhteensopivaan infuusioliuokseen.

Infuusiioseokset, joiden osmolariteetti on yli 800 mosmol/l, on infusoitava keskuslaskimoon.

Aikuiset

Dipeptiven annetaan yhdessä parenteraalisen tai enteraalisen ravitsemuksen tai näiden molempien kanssa. Annostus riippuu potilaan katabolisen tilan vaikeusasteesta ja aminohappojen/proteiinien tarpeesta.

Enimmäisvuorokausiannosta 2 g aminohappoja ja/tai proteiinia/painokilo ei saa ylittää parenteraalisessa/enteraalisisäisessä ravitsemuksessa. Dipeptivenin sisältämä alaniinin ja glutamiinin määrä tulee ottaa huomioon laskelmissa. Dipeptivenistä saatava aminohappojen osuus ei saa ylittää noin 30 % aminohappojen/proteiinien kokonaissaannista.

Vuorokausiannos

1,5 - 2,5 ml Dipeptivenä painokiloa kohti (vastaa 0,3 - 0,5 g N(2)- L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo). Tämä vastaa 100 - 175 ml:aa Dipeptivenä 70-kiloiselle potilaalle.

Enimmäisvuorokausiannos: 2,5 ml, joka vastaa 0,5 g Dipeptivenin N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia painokiloa kohti.

Enimmäisvuorokausiannos 0,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo tulee annostella yhdessä aminohappoliuoksen kanssa, josta saadaan vähintään 1,0 g aminohappoja/proteiineja/painokilo/vuorokausi. Yhdessä Dipeptivenin sisältämien aminohappojen kanssa vuorokausiannos sisältää näin ollen vähintään 1,5 g aminohappoja/proteiineja/painokilo.

Esimerkkejä Dipeptivenin ja muiden aminohappojen saannista parenteraalisessa ravintoliuoksessa ja/tai proteiinien saannista enteraalisessa ravintoliuoksessa:

Aminohappojen/proteiinien tarve 1,2 g/painokilo vuorokaudessa:
0,8 g aminohappoja/proteiinia + 0,4 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo.

Aminohappojen/proteiinien tarve 1,5 g/painokilo vuorokaudessa:
1,0 g aminohappoja/proteiinia + 0,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo.

Aminohappojen/proteiinien tarve 2 g/painokilo vuorokaudessa:
1,5 g aminohappoja/proteiinia + 0,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo.

Dipeptiven on infuusiokonsentraatti, jota ei saa antaa sellaisenaan.

Täydellinen parenteraalinen ravitsemus

Infuusionopeus riippuu kantajaliuoksesta, eikä se saa olla yli 0,1 g aminohappoja/painokilo/tunti. Dipeptiven on sekoitettava yhteensopivaan aminohappokantajaliuokseen tai aminohappoja sisältävään infuusionesteeseen ennen antoa.

Täydellinen enteraalinen ravitsemus

Dipeptiveniä annetaan jatkuvana infuusiona 20-24 tunnin ajan vuorokaudessa. Ääreislaskimoon annettavaa infuusiota varten Dipeptiven laimennetaan niin, että osmolariteetti on ≤ 800 mosmol/l (esim. 100 ml Dipeptiveniä + 100 ml natriumkloridiliuosta 9 mg/ml).

Yhdistetty parenteraalinen ja enteraalinen ravitsemus

Dipeptivenin koko vuorokausiannos annetaan parenteraalisen ravintoliuoksen mukana, ts. sekoitetaan yhteensopivaan aminohappoliuokseen tai aminohappoja sisältävään infuusionesteeseen ennen antoa. Infuusionopeus riippuu kantajaliuoksesta ja säädetään parenteraalisen ja enteraalisen ravitsemuksen suhteellisen osuuden mukaan.

Hoidon kesto

Dipeptiveniä saa käyttää enintään 3 viikkoa.

Pediatriset potilaat

Dipeptivenin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole vahvistettu.

4.3 Vasta-aiheet

Dipeptiveniä ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 25 ml/min), vaikea maksan vajaatoiminta, verenkiertosokki, hypoksia, merkittävä elinten vajaatoiminta, vaikea metabolinen asidoosi tai tunnettu yliherkkyys sen vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jotta anto on turvallista, Dipeptivenin enimmäisvuorokausiannosta 2,5 ml (joka vastaa 0,5 g N(2)-L-

alanyyli-L-glutamiinia) painokiloa kohti ei saa ylittää (ks. kohdat 4.2, 4.9 ja 5.1).

Dipeptiveniä saa käyttää vain osana kliinistä ravitsemusta, ja sen annostusta rajoittaa ravitsemushoidon sisältämä proteiinin/aminohappojen määrä (ks. kohta 4.2). Jos kliininen tila ei salli ravitsemushoitoa (esim. verenkiertosokki, hypoksia, epävakaa kriittisesti sairaat potilaat, vaikea metabolinen asidoosi), Dipeptiveniä ei saa antaa.

Oraalinen/enteraalinen glutamiinitäydennys parenteraalisen ravinnon yhteydessä on otettava huomioon Dipeptivenin annosta määritettäessä.

Potilaalle, jolla on kompensoitu maksan vajaatoiminta, tulisi tehdä säännöllisesti maksan toimintakokeet.

Koska tiedot Dipeptivenin käytöstä raskaana olevilla ja imettävillä naisilla sekä lapsilla ovat toistaiseksi riittämättömät, Dipeptivenin antoa näille potilasryhmille ei suositella.

Seerumin elektrolyyttejä, seerumin osmolariteettia, nestetasapainoa, happo-emästatapainoa, kreatiinipuhdistumaa, ureaa ja maksan toimintaa (alkalinen fosfataasi, ASAT, ALAT) sekä hyperammonemian mahdollisia oireita on seurattava.

Ääreis- tai keskuslaskimon valinta riippuu seoksen lopullisesta osmolarisuudesta. Ääreislaskimoon annettavan infuusion yleisesti hyväksytty raja on noin 800 mosmol/l, mutta se vaihtelee huomattavasti potilaan iän ja yleistilan sekä ääreislaskimoiden kunnon mukaan.

Kokemuksia Dipeptivenin käytöstä yli yhdeksän päivän ajan on vähän.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei tiedetä tähän mennessä esiintyneen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kokemusten puuttumisen vuoksi Dipeptiveniä ei saa antaa raskaus- eikä imetysaikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Ei tunnettuja haittavaikutuksia oikein käytettynä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Kuten muutkin infuusioliuokset, myös Dipeptiven voi aiheuttaa liian nopeasti infusoituna vilunväristyksiä, pahoinvointia ja oksentelua. Tällöin infuusio on keskeytettävä heti.

Vakavien haittavaikutusten lisääntymistä todettiin kriittisesti sairailta potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa potilailla oli vähintään kaksi elinvauriota tutkimukseen sisäänottohetkellä ja joille annettiin suurin sallittu vuorokausiannos Dipeptiveniä (0,5 g alanyyli-glutamiinia/kg/vrk) infuusiona laskimoon sekä suuri annos glutamiinia (30 g) enteraalisesti alanyyli-glutamiinin ja glysyyli-glutamiinin seoksena ilman sopivaa kliinistä ravitsemusta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Infuusiokonsentraatit, aminohapot, ATC-koodi: B05X B02

Dipeptidi N(2)-L-alanyyli-L-glutamiini pilkkoutuu elimistössä kahdeksi aminohapoksi: glutamiiniksi ja alaniiniksi. Tämä mahdollistaa glutamiinin saannin parenteraalisessa ravitsemuksessa annettavista infuusioliuoksista. Vapautuneet aminohapot kulkeutuvat ravintoaineina omiin aminohappovaroistoihinsa ja metaboloituvat elimistön tarpeen mukaan. Moniin sairaustiloihin, joissa tarvitaan parenteraalista ravitsemusta, liittyy glutamiinivaje.

Kriittisesti sairaat aikuiset potilaat, joilla oli sairaalahoitoon tullessaan vähintään kahden elimen vajaatoimintaa ja jotka tarvitsivat mekaanista ventilaatiota, saivat laajassa monikeskustutkimuksessa pelkästään glutamiinilisää, antioksidanttilisää, glutamiini- ja antioksidanttilisää tai lumelääkettä. Potilaat saivat glutamiiniryhmissä glutamiinia parenteraalisesti ja enteraalisesti sallitun maksimimäärän, joka ylitti suositusannoksen kaksinkertaisesti. Tutkimuksen koko potilasjoukon kuolleisuudessa 28 päivän jälkeen (ensisijainen päätetapahtuma) ei kaiken kaikkiaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Kuolleisuus 6 kuukauden aikana oli retrospektiivisessä analyysissä kuitenkin yleensä suurentunut hoitoon vastaamattoman sokin ja munuaisten vajaatoiminnan aikana hyvin suuria glutamiinin kokonaisannoksia yhdistelmänä saaneilla potilailla. Potilaalle ei näin ollen saa antaa glutamiinia ja ravitsemusta, jos hänellä on hoitoon vastaamaton sokki, johon liittyy munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.9). Potilaiden kyky metaboloida glutamiinia näyttää tällaisissa erityistilanteissa ylittyneen (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Infusoi N(2)-L-alanyyli-L-glutamiini pilkkoutuu nopeasti alaniiniksi ja glutamiiniksi. Ihmisellä puoliintumisaika on 2,4 - 3,8 min (terminaalisessa munuaisten vajaatoiminnassa 4,2 min) ja plasman puhdistuma 1,6 - 2,7 l/min. Dipeptidin poistuessa vastaavien vapaiden aminohappojen määrä kasvaa ekvimolaarisesti. Hydrolyysi tapahtuu todennäköisesti yksinomaan solunulkoisessa tilassa. Jatkuvassa infuusiossa N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinista eliminoituu munuaisteitse alle 5 %, eli yhtä paljon kuin infusoituja aminohappoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti ja subkrooninen toksisuus

Rotilla ja koirilla on tehty 1 - 7 päivän annostitraustutkimuksia. Kun rotille infusoiitiin 10-, 15-, 20- tai 30-prosentista N(2)-L-alanyyli-L-glutamiiniliuosta 50 ml painokiloa kohti 4 tunnin ajan

vuorokaudessa, niillä ilmeni toonisia spasmeja, hengityksen kiihtymistä ja kuolemantapauksia. Kun molemmille eläinlajeille infusoitiin 10-prosenttista liuosta (5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo) 50 ml painokiloa kohti, infuusiokohtaan kehittyi kuolioita, ruumiinpaino aleni ja lisäksi rotilla (6 h/vrk) munuaiset värjäytyivät keltaisiksi ja koirilla (8 h/vrk) sydämensyke tiheni ohimenevästi.

Toisessa tutkimuksessa koirille (8 h/vrk) ja rotille (6 h/vrk) annettiin 0,5 g ja 1,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo/vrk laskimoon 13 viikon ajan ja 4,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo/vrk laskimoon 6 viikon ajan.

Koirilla ilmeni oksentelua. Suuret annokset aiheuttivat toonisia tai toonis-kloonisia kouristuksia, lisääntynyttä syljeneritystä, ataksiaa, sedaatiota ja kyvyttömyyttä nousta pystyasentoon.

Mutageenisuus ja tuumorigeenisuus

In vitro ja *in vivo* -testeissä ei saatu viitteitä mahdollisesta mutageenisuudesta. Tuumorigeenisuutta selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Karsinogeenisiä vaikutuksia ei pitäisi esiintyä.

Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa ei ole voitu havaita viitteitä teratogeenisista tai muista alkiotoksisista tai muista peri- tai postnataalisista vaurioista, kun vuorokausiannos oli enintään 1,6 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo.

Paikallinen siedettävyys

Kun rotille ja koirille infusoitiin toistuvasti laskimoon N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia (5- ja 10-prosenttiset liuokset) 13 viikon ajan, infuusiokohdissa ilmeni intoleranssireaktioita (turvotusta, värjäytyimiä, kuolioita), kun annos oli vähintään 0,5 g/painokilo. Histopatologisesti rotilla havaittiin seuraavanlaisia lääkeaineen aiheuttamia tulehdusreaktioita: eriateinen (lievä - täysin kehittynyt) märkivä ja nekrotisoiva dermatiitti, häntänikaman osteomalasia, tromboflebiitti ja periflebiitti. Koirilla havaittiin tulehdusreaktioita ääreisverisuonissa ja joskus verisuonitukoksia.

Koirille tehdyssä paikallisessa siedettävyyskokeessa yhden kerran virheellisesti valtimoon, laskimon viereen tai lihakseen annettu annos ei aiheuttanut niille epätavallisia intoleranssireaktioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käytettävä heti pullon avaamisen jälkeen.

Dipeptivenä ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten sen jälkeen, kun siihen on lisätty muita aineita.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasipullot

1 x 50 ml, 10 x 50 ml

1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Tyypin II väritöntä lasia. Kumisuljin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dipeptiven on infuusiokonsentraatti, jota ei saa käyttää sellaisenaan. Tarkista pakkaus ja liuos silmämääräisesti ennen käyttöä. Käytä vain kirkasta, partikkelitonta liuosta, joka on ehjässä pakkauksessa. Vain kertakäyttöön.

Lisää Dipeptiven kantajaliuokseen aseptisesti juuri ennen antoa. Täydellinen sekoittuminen ja yhteensopivuus on varmistettava. Käyttämättä jäänyt infuusioliuos on hävitettävä.

Dipeptiven infusoidaan kantajaliuoksessa. Ks. yksityiskohtaiset ohjeet kohdasta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB

SE-751 74 Uppsala

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12262

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.3.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.12.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

DIPEPTIVEN 200 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

200 mg N(2)-L-alanyl-L-glutamin motsvarande

82,0 mg L-alanin och 134,6 mg L-glutamin

Teoretisk osmolaritet: 921 mosmol/l

Acidimetrisk titrering: 90–105 mmol NaOH/l

pH-värde: 5,4–6,0

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dipeptiven används som en del av intravenös nutritionsterapi till patienter med hyperkatabola och/eller hypermetabola tillstånd. Den ges tillsammans med parenteral eller enteral nutrition eller en kombination av båda.

4.2 Dosering och administreringssätt

Beredes till infusionsvätska genom att blanda med en kompatibel infusionslösning.

Blandade lösningar med en osmolaritet >800 mosmol/l bör infunderas via central ven.

Vuxna

Dipeptiven ges parallellt med parenteral nutrition eller enteral nutrition eller en kombination av båda.

Doseringen är beroende av graden av det katabola tillståndet och aminosyra-/proteinbehovet.

En maximal daglig dos av 2 g aminosyror och/eller protein/kg kroppsvikt får inte överskridas vid parenteral/enteral nutrition. Vid denna beräkning ska hänsyn tas till tillsatsen av alanin och glutamin via Dipeptiven. Andelen aminosyror som tillförs via Dipeptiven får inte överstiga 30 % av den totala aminosyra-/proteintillförseln.

Dosering per dygn:

1,5-2,5 ml Dipeptiven/kg kroppsvikt (motsvarande 0,3-0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt).

För en patient med 70 kg kroppsvikt motsvarar detta 100 till 175 ml Dipeptiven.

Maximal dosering per dygn: 2,5 ml motsvarande 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin i Dipeptiven/kg kroppsvikt.

Den maximala dygnsdosen, 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt ska ges tillsammans med aminosyralösning som ger minst 1,0 g aminosyror/protein/kg kroppsvikt/dag. Tillsammans med aminosyror från Dipeptiven ger kombinationen en daglig dos av minst 1,5 g aminosyror/proteiner/kg kroppsvikt.

Följande är exempel på blandningsförhållande för Dipeptiven och aminosyror vid parenteral nutrition och/eller protein vid enteral nutrition:

Ett aminosyra-/proteinbehov på 1,2 g/kg kroppsvikt/dygn:
0,8 g aminosyror/protein + 0,4 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt.

Ett aminosyra-/proteinbehov av 1,5 g/kg kroppsvikt/dygn:
1,0 g aminosyror/protein + 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt.

Ett aminosyra-/proteinbehov av 2 g/kg kroppsvikt/dygn:
1,5 g aminosyror/protein + 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt.

Dipeptiven är ett koncentrat till infusionsvätska som inte är avsett för direkt administrering.

Patienter med total parenteral nutrition

Infusionshastigheten beror på vehikellösningen och får inte överstiga 0,1 g aminosyror/kg kroppsvikt/timme.

Dipeptiven ska blandas med en kompatibel aminosyrainnehållande vehikellösning eller aminosyrainnehållande infusionsvätska före administrering.

Patienter med total enteral nutrition

Dipeptiven infunderas kontinuerligt under 20–24 timmar/dygn. Dipeptiven ska spädas till en osmolaritet ≤ 800 mosmol/l för perifer venös infusion (t.ex. 100 ml Dipeptiven + 100 ml natriumklorid, 9 mg/ml).

Patienter med kombinerad enteral och parenteral nutrition

Hela den dagliga dosen av Dipeptiven ska administreras med den parenterala näringslösningen, d.v.s. den ska blandas med en kompatibel aminosyralösning eller en aminosyrainnehållande infusionsvätska före administrering.

Infusionshastigheten beror på vehikellösningen och ska justeras efter proportionerna mellan parenteral och enteral nutrition.

Varaktighet av administrering

Behandlingstiden får inte överstiga 3 veckor.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt vid användning till barn har ej fastställts.

4.3 Kontraindikationer

Dipeptiven får inte ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <25 ml/minut), svår leverinsufficiens, cirkulatorisk chock, hypoxi, omfattande organsvikt, allvarlig metabolisk acidosis eller vid känd överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För en säker administrering får maxdosen Dipeptiven inte överstiga 2,5 ml/kg kroppsvikt/dag (motsvarande 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt/dag (se avsnitt 4.2, 4.9 och 5.1).

Dipeptiven får endast användas som del av en klinisk nutrition, och dess dos begränsas av den mängd aminosyror/protein som tillhandahålls i övrigt (se avsnitt 4.2). När det kliniska tillståndet inte tillåter nutritionsterapi (t.ex. cirkulatorisk chock, hypoxi, instabila kritiskt sjuka patienter, svår metabolisk acidosis) ska Dipeptiven inte ges.

Oralt/enteralt intag av glutamintillskott i kombination med parenteral nutrition ska beaktas vid beräkning av den föreskrivna dosen Dipeptiven.

Hos patienter med kompenserad leverinsufficiens ska prover för leverfunktion regelbundet tas.

Dipeptiven rekommenderas inte för närvarande till gravida kvinnor, ammande mödrar och barn eftersom otillräckliga data föreligger för dessa grupper.

Serumelektrolyter, serumosmolaritet, vätskebalans, syra-basstatus, kreatinin clearance, urea och leverfunktionstest (alkaliskt fosfatas, ALAT, ASAT) liksom eventuella symptom på hyperammonemi ska kontrolleras.

Valet av administrering i perifer eller central ven beror på blandningens osmolaritet. Tolererbar nivå vid perifer infusion är i allmänhet cirka 800 mosmol/l men betydande variationer kan förekomma beroende på patientens allmäntillstånd, ålder samt de perifera venernas tillstånd.

Erfarenhet av administrering med Dipeptiven under längre period än 9 dagar är begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner finns för närvarande ej rapporterade.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Eftersom erfarenhet saknas får Dipeptiven inte ges till kvinnor som är gravida eller som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Inga kända biverkningar vid korrekt administrering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I likhet med andra infusionslösningar kan alltför hög infusionshastighet ge upphov till frossa, illamående och kräkningar. Administrering ska i sådana fall omedelbart avbrytas.

En studie på kritiskt sjuka patienter med minst två organskador vid inskrivning, som fick den högsta godkända dagliga intravenösa dosen av Dipeptiven (0,5 g alanyl-glutamin/kg kroppsvikt/dygn) tillsammans med en hög dos enteralt glutamin (30 g) givet som en blandning av alanyl-glutamin och glycyl-glutamin och utan lämplig klinisk nutrition, visade en ökning av allvarliga biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Infusionskoncentrat, aminosyror, ATC-kod B05XB02.

Dipeptiden N(2)-L-alanyl-L-glutamin spjälkas i kroppen till aminosyrorna glutamin och alanin. Detta ger möjlighet att tillföra glutamin med infusionslösningar för parenteral nutrition. De frigjorda aminosyrorna transporteras som näringsämnen till respektive aminosyrapool där de metaboliseras allt efter organismens behov. Många sjukdomstillstånd som kräver parenteral nutrition åtföljs av en uttömning av glutaminförrådet.

I en stor multicenterstudie på kritiskt sjuka vuxna patienter med minst två organsviker vid inskrivning och som krävde respirator, fick patienterna antingen tillskott med glutamin eller antioxidanter eller glutamin och antioxidanter eller placebo. I glutamingrupperna fick patienterna både parenteralt och enteralt glutamin i respektive maximalt tillåtna mängder, vilket tillsammans blev dubbelt så mycket som den rekommenderade dosen. Sammantaget visade det primära effektmåttet, dödlighet för hela studiepopulationen vid 28 dagar, ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. I en retrospektiv analys av mortalitet vid 6 månader sågs en tendens till ökad mortalitet hos patienter som fick den kombinerade mycket höga totaldosen av glutamin under icke-okompenserad chock och njursvikt; glutamin och näring får inte användas vid icke-kompenserad chock med samtidig njursvikt (se avsnitt 4.9). Under dessa särskilda omständigheter verkar patientens förmåga att metabolisera glutamin ha överskridits (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter infusion hydrolyseras N(2)-L-alanyl-L-glutamin snabbt till alanin och glutamin. Hos människa beräknas halveringstiden till mellan 2,4 och 3,8 minuter (vid terminal njurinsufficiens 4,2 minuter) och med plasma clearance beräknad till mellan 1,6 och 2,7 l/minut. Eliminationen av dipeptiden följs av en ekvimolär ökning av motsvarande fria aminosyror. Sannolikt sker hydrolys uteslutande i det extracellulära rummet. Den renala elimineringen av N(2)-L-alanyl-L-glutamin under konstant infusion är lägre än 5 % och motsvarar därmed aminosyror som ges via infusion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och subkronisk toxicitet

En serie tester på olika dosnivåer har utförts på hund och råtta under en till sju dagar. Hos råtta uppträdde tonisk spasm, ökad andningsfrekvens och död efter infusion av 50 ml/kg kroppsvikt med en lösning innehållande 10 %, 15 %, 20 % och 30 % av N(2)-L-alanyl-L-glutamin under 4 timmar/dag. En infusion av 50 ml/kg kroppsvikt med en lösning innehållande 10 % (5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt) resulterade i nekrotiska områden vid infusionsstället, minskad kroppsvikt och gulfärgning av njurarna hos råtta (infusionstid 6 timmar/dag) och övergående ökning av hjärtfrekvensen hos hund (infusionstid 8 timmar/dag).

En ytterligare studie utfördes på hund (infusionstid 8 timmar/dag) och på råtta (infusionstid

6 timmar/dag) med 0,5 g och 1,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt/dag givet intravenöst under 13 veckor och med 4,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt/dag givet intravenöst under 6 veckor.

Hos hund uppträdde kräkningar. Vid högre dosering observerades toniska eller tonisk-kloniska kramper, ökad salivutsöndring, ataxi, sedering och oförmåga att ställa sig upp.

Mutagena och tumörframkallande effekter

Studier *in vitro* och *in vivo* har inte visat tecken på mutagena effekter. Studier av tumörframkallande effekter har ej utförts. Karcinogena effekter förväntas inte uppträda.

Reproduktionstoxicitet

Djurexperimentella studier har inte visat tecken på teratogena eller andra embryotoxiska eller peri- och postnatale skador vid en dosering av upp till 1,6 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt/dag.

Lokal tolerans

Upprepade infusioner av N(2)-L-alanyl-L-glutamin (lösning innehållande 5 % och 10 %) givna intravenöst under 13 veckor gav intoleransreaktioner vid infusionsstället (svullnad, missfärgning, nekros) hos råttor och hund från 0,5 g/kg kroppsvikt och uppåt. Histopatologiskt sågs hos råttor substansinducerade inflammatoriska reaktioner med mild till fullt utvecklad purulent nekrotiserande dermatit och osteomalaci i svanskotor, tromboflebit och periflebit. Hos hund observerades inflammatoriska reaktioner i perifera blodkärl och, i enstaka fall, kärlockklusioner. Studier på lokal tolerans utförda på hund efter enstaka intraarteriell, paravenös och intramuskulär tillförsel visade inga tecken på oväntade intoleransreaktioner vid felaktig tillförsel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Innehållet i öppnad flaska ska användas omedelbart.

Dipeptiven får inte sparas för senare användning efter tillsats av andra komponenter.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaskor

1 x 50 ml, 10 x 50 ml

1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Typ II, färglöst glas. Gummipropp.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dipeptiven är ett koncentrat till infusionsvätska som inte är avsett för direkt administrering. Förpackning och lösning ska inspekteras visuellt före användning. Använd endast klar, partikelfri lösning och oskadad förpackning. Endast för engångsbruk.

Blandningen av koncentratet med vehikellösningen innan tillförsel skall utföras under aseptiska förhållanden.

Noggrann blandning och kompatibilitet är ett krav. Överbliven lösning ska kasseras.

Dipeptiven infunderas tillsammans med en bärarlösning. För utförligare instruktioner, se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12262

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.3.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 13.12.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.2.2023