

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dipeptiven 200 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder:

Aktive substanser

Mengde

N(2)-L-alanyl-L-glutamin	200 mg (= 82,0 mg L-alanin, 134,6 mg L-glutamin)
--------------------------	--

Teoretisk osmolaritet: 921 mosmol/l

Titreringsurhet: 90-105 mmol NaOH/l

pH-verdi: 5,4-6,0

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

En klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dipeptiven er indisert som en del av et klinisk ernæringsregime til pasienter i hyperkatabole og/eller hypermetabole tilstander. Det skal gis sammen med parenteral eller enteral ernæring eller i kombinasjon med begge.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Infusjonsoppløsning etter blanding med kompatibel infusjonsvæske.

Blandede løsninger med en osmolaritet over 800 mosmol/l bør gis via sentral vene.

Dosering

Voksne

Dipeptiven administreres parallelt med parenteral ernæring eller enteral ernæring eller i kombinasjon med begge. Doseringen avhenger av alvorlighetsgraden av den katabole tilstanden og behovet for aminosyrer/proteiner. En maksimal daglig dose på 2 g aminosyrer og/eller proteiner/kg kroppsvekt bør ikke overskrides ved parenteral/enteral ernæring. Ved denne beregningen skal det tas hensyn til tilførselen av alanin og glutamin via Dipeptiven. Andelen aminosyrer som tilføres via Dipeptiven må ikke overskride ca.30 % av den totale aminosyre/protein tilførselen.

Dosering pr. døgn:

1,5 - 2,5 ml Dipeptiven/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,3 - 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin pr. kg kroppsvekt). For en pasient på 70 kg tilsvarer dette 100 - 175 ml Dipeptiven.

Maksimal dosering pr. døgn:

2,5 ml (tilsvarende 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin) Dipeptiven pr. kg kroppsvekt.

Maksimal daglig dose på 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin pr. kg kroppsvekt bør administreres i kombinasjon med minst 1,0 g aminosyrer/protein/kg kroppsvekt/døgn. Med aminosyrene fra Dipeptiven inkludert, resulterer dette i en daglig dose på minst 1,5 g aminosyrer/protein/kg kroppsvekt/døgn.

Følgende doseringsanvisninger er eksempler på tilførsel av Dipeptiven og aminosyrer via parenteral ernæringsoppløsning og/eller protein gjennom enteral ernæring:

Aminosyre/proteinbehov på 1,2 g/kg kroppsvekt/døgn:

0,8 g aminosyrer/protein + 0,4 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin pr. kg kroppsvekt/døgn.

Aminosyre/proteinbehov på 1,5 g/kg kroppsvekt/døgn:

1,0 g aminosyrer/protein + 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin pr. kg kroppsvekt/døgn.

Aminosyre/proteinbehov på 2 g/kg kroppsvekt/døgn:

1,5 g aminosyrer/protein + 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin pr. kg kroppsvekt/døgn.

Dipeptiven er et infusjonskonsentrat som ikke er beregnet til direkte administrering.

Pasienter med total parenteral ernæring

Infusjonshastigheten er avhengig av infusjonsløsningen og bør ikke overskride 0,1 g aminosyrer/kg kroppsvekt pr. time.

Dipeptiven skal tilsettes en kompatibel aminosyreoppløsning eller et infusjonsregime som inneholder aminosyrer, før administrering.

Pasienter med total enteral ernæring

Dipeptiven gis som kontinuerlig infusjon over 20-24 timer pr. dag. Fortynn Dipeptiven til en osmolaritet ≤ 800 mosmol/l (for eksempel 100 ml Dipeptiven + 100 ml saltvann) ved perifer venøs infusjon.

Pasienter med kombinert enteral og parenteral ernæring

Total daglig dose av Dipeptiven skal administreres sammen med den parenterale ernæringen, f.eks. blandet med en kompatibel aminosyreoppløsning eller et infusjonsregime som inneholder aminosyrer, før administrering.

Infusjonshastigheten er avhengig av infusjonsløsningen og bør justeres i henhold til andelen parenteral og enteral ernæring.

Behandlingsvarighet

Behandlingstiden bør ikke overstige 3 uker.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn har enda ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Dipeptiven skal ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 25 ml/minutt), alvorlig leverinsuffisiens, sirkulatorisk sjokk, hypoksi, multiorgansvikt, alvorlig metabolsk acidose eller ved overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For sikker administrasjon bør den maksimale dosen av Dipectiven ikke overskride 2,5 ml (tilsvarer 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin) per kg kroppsvekt per dag (se pkt. 4.2, 4.9 og 5.1).

Dipeptiven bør kun anvendes som en del av klinisk ernæring, og doseringen av Dipectiven er begrenset av protein/aminosyrer tilført ved ernæring (se pkt. 4.2). Hvis de kliniske forholdene ikke tillater ernæring (f.eks. ved sirkulatorisk sjokk, hypoksi, ustabile kritisk syke pasienter, alvorlig metabolsk acidose), skal Dipectiven ikke administreres.

Det bør tas hensyn til oral/enteral tilførsel av glutamintilsatte formuleringer i kombinasjon med parenteral ernæring ved beregning av forskrevet dose av Dipectiven.

Hos pasienter med leverinsuffisiens anbefales regelmessig monitorering av leverfunksjonsparametre.

Dipeptiven anbefales foreløpig ikke til barn, gravide eller ammende, da utilstrekkelige data foreligger for disse gruppene.

Serumelektrolytter, serumosmolaritet, væskebalanse, syre-base-status, kreatinin clearance, urea og leverprøver (alkalisk fosfatase, ALAT, ASAT) bør kontrolleres, likedan eventuelle symptomer på hyperammonemi.

Valget av administrering i perifer eller sentral vene er avhengig av blandingens osmolaritet. Tolerabel grense ved perifer infusjon er vanligvis 800 mosmol/l, men variasjoner kan forekomme avhengig av pasientens tilstand, alder, samt de perifere venenes tilstand.

Erfaring med bruk av Dipectiven i lengre perioder enn 9 dager er begrenset.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner er ikke rapportert til nå.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Grunnet manglende klinisk erfaring bør Dipectiven ikke anvendes under graviditet og amming. Studier med rotter indikerer ingen reproduksjonstoksiske effekter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dipeptiven har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ingen kjente bivirkninger ved korrekt administrering.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

4.9 Overdosering

I likhet med andre infusjonsoppløsninger kan altfor høy infusjonshastighet føre til frysninger, kvalme og brekninger.

I slike tilfeller skal tilførselen umiddelbart avbrytes.

Resultatet fra en studie med kritisk syke pasienter som ved innleggelse hadde svikt i minst to organer, og som fikk maksimal daglig intravenøs infusjonsdose av Dipeptiven (0,5 g alanyl-glutamin/kg/dag) sammen med en høy dose av enteralt glutamin (30 g), gitt som en blanding av alanyl-glutamin og glycyl-glutamin, og uten tilstrekkelig klinisk ernæring, har vist en økning av alvorlige bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Aminosyrer, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ATC-kode: B05X B02

Dipeptidet N(2)-L-alanyl-L-glutamin spaltes etter intravenøs tilførsel til aminosyrene glutamin og alanin. Dette gir mulighet for å tilføre glutamin med infusjonsløsninger for parenteral ernæring. De frigjorte aminosyrene transporteres som næringsstoffer til de respektive aminosyrelagringsstedene, der de metaboliseres alt etter organismens behov. Mange sykdomstilstander hvor klinisk ernæring er indisert, fører til tømming av glutaminlagre.

I en stor multisenterstudie fikk kritisk syke voksne pasienter, med svikt i minst to organer ved innleggelse og som trengte mekanisk ventilasjon, enten tilskudd av glutamin alene, antioksidanter alene, glutamin og antioksidanter eller placebo. I glutamingruppene fikk pasientene både parenteralt og enteralt glutamin i maksimalt tillatte mengder, som til sammen utgjorde det dobbelte av anbefalt dose. Overordnet sett var dødeligheten for hele studiepopulasjonen etter 28 dager, det primære endepunktet, ikke statistisk signifikant forskjellig mellom gruppene. Mortaliteten etter 6 måneder (i en retrospektiv analyse) viste imidlertid tendens til økt mortalitet hos pasienter som fikk kombinasjonen av parenteralt og enteralt glutamin i svært høy dose ved ikke-resuscitert sjokk og nyresvikt. Under disse spesifikke omstendighetene ser det ut til at pasientens evne til å metabolisere glutamin har blitt overskredet (se også pkt. 4.4). Glutamin og ernæring skal derfor ikke brukes ved ikke-resuscitert sjokk ledsaget av nyresvikt (se pkt. 4.9).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Etter infusjon spaltes N(2)-L-alanyl-L-glutamin raskt til alanin og glutamin.

Eliminasjon: Hos menneske beregnes halveringstiden til mellom 2,4 og 3,8 minutter (ved alvorlig nyreinsuffisiens 4,2 minutter) og plasmaclearance til mellom 1,6 og 2,7 l/minutt. Elimineringen av dipeptidet følges av en ekvimolar økning av tilsvarende frie aminosyrer. Hydrolyse foregår sannsynligvis kun ekstracellulært. Renal eliminering av N(2)-L-alanyl-L-glutamin ved konstant infusjon er under 5 % og tilsvarer dermed aminosyrer som gis via infusjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt og subkronisk toksisitet: En serie tester er utført på ulike doseringsnivåer over 1-7 dager på hunder og rotter. Hos rotte oppsto toniske spasmer, hyperventilering og død etter infusjon av 50 ml/kg kroppsvekt med en løsning på 10 %, 15 %, 20 % og 30 % av N(2)-L-alanyl-L-glutamin over 4 timer/dag. En infusjon av 50 ml/kg kroppsvekt med en løsning på 10 % (5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvekt) resulterte i nekrotiske områder ved injeksjonsstedet, redusert kroppsvekt og gulfarging av nyrene hos rotte (infusjonshastighet 6 timer/dag) og forbigående økning av hjerterefrekvensen hos hund (infusjonshastighet 8 timer /dag).

Langtidsstudier ble utført på hund (infusjon 8 timer/dag) og på rotte (infusjon 6 timer/dag) med 0,5 g og 1,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvekt pr. dag gitt intravenøst over 13 uker og med 4,5 N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvekt pr. dag gitt intravenøst over 6 uker. Hos hund oppsto breknings. Ved den høyeste doseringen ble toniske eller tonisk/kloniske kramper, økt spyttutskillelse, ataksi, sedering og manglende evne til å stå oppreist observert.

Mutagent og tumorogent potensiale: Studier in vitro og in vivo har ikke vist tegn til mutagene effekter. Studier av tumorogent potensiale har ikke blitt utført. Karsinogene effekter forventes ikke å opptre.

Reproduksjonstoksitet: Dyrestudier har ikke vist tegn til teratogene eller andre embryotoksiske, peri- og postnatale skader ved en dosering opp til 1,6 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvekt pr. dag.

Lokal toleranse: Gjentatte infusjoner gitt intravenøst av N(2)-L-alanin-L-glutamin (5 og 10 % løsning) over 13 uker ga intoleransereaksjoner ved infusjonsstedet (hevelse, misfarging, nekrose) hos rotter og hunder fra 0,5 g/kg kroppsvekt og oppover. Histopatologisk så man hos rotte substansinduserte inflammatoriske reaksjoner med mild til fullt utviklet purulent nekrotiserende dermatitt og osteomalaci i halevirvelen, tromboflebitt og periflebitt. Hos hund ble det observert perivaskulære inflammatoriske reaksjoner og, i enkelte tilfeller, kar-okklusjoner.

Studier på lokal toleranse utført på hund etter en enkel, intraarteriell, paravenøs og intramuskulær tilførsel viste ingen tegn til uventede intoleransereaksjoner ved feil tilførsel.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6

6.3 Holdbarhet

2 år.

Innholdet i åpnet flaske må anvendes umiddelbart.

Dipeptiven må ikke lagres etter tilsetning av aminosyreoppløsning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalemballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassflaske

Pakningsstørrelser 1 x 50 ml, 10 x 50 ml
 1 x 100 ml, 10x 100 ml

Type II, farget glass
 Gummipropp

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dipeptiven er et infusjonsoppløsningskonsentrat som ikke er beregnet til direkte administrering. Flasken og oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Kun klare, partikkelfrie oppløsninger og uskadete flasker skal anvendes. Kun til engangsbruk.

Dipeptiven infunderes med en aminosyreoppløsning. For detaljer, se pkt. 4.2. Tilsetningen av konsentratet til aminosyreoppløsningen før administrering skal foregå under aseptiske betingelser.

Grundig blanding og forlikelighet skal sikres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
 Postboks 430
 1753 HALDEN
 Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

96-976

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

15/09/1997 /
15/09/2007

10. OPPDATERINGSDATO

15.08.2023