

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dipeptiven 200 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 200 mg N(2)-L-alanil-L-glutamina što odgovara 82,0 mg L-alanina i 134,6 mg L-glutamina.

Teorijska osmolarnost: 921 mosmol/l

Titracijska kiselost: 90-105 mmol NaOH/l

pH vrijednost: 5,4-6,0

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dipeptiven je indiciran kao dio kliničkog režima prehrane u bolesnika u hiperkataboličkim i/ili hipermetaboličkim stanjima. Primjenjuje se istodobno s parenteralnom ili enteralnom prehranom ili u kombinaciji s obje.

4.2. Doziranje i način primjene

Otopina za infuziju nakon miješanja s kompatibilnom infuzijskom otopinom.

Otopine mješavina s osmolarnošću većom od 800 mosmol/l treba infundirati putem centralne vene.

Doziranje

Odrasli

Dipeptiven se primjenjuje paralelno s parenteralnom prehranom ili enteralnom prehranom ili u kombinaciji s obje. Doza ovisi o težini kataboličkog stanja i potrebi za aminokiselinama/bjelančevinama.

U parenteralnoj/entalnoj prehrani ne smije se prekoračiti najvišu dnevnu dozu koja iznosi 2 g aminokiselina i/ili bjelančevina/kg tjelesne težine. Kod računanja svakako treba uzeti u obzir dodatak alanina i glutamina putem Dipeptiven otopine; udio aminokiselina iz Dipeptivena ne smije prekoračiti otprilike 30% ukupnog nadomjeska aminokiselina/bjelančevina.

Dnevna doza

1,5-2,5 ml Dipeptivena po kg tjelesne težine, što odgovara 0,3-0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina po kg tjelesne težine. To je jednako 100 do 175 ml Dipeptivena za bolesnika tjelesne težine od 70 kg.

Najveća dnevna doza: 2,5 ml Dipeptivena po kg tjelesne težine što odgovara 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina po kg tjelesne težine.

Najveća dnevna doza od 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina po kg tjelesne težine mora se primijeniti u kombinaciji s najmanje 1,0 g aminokiselina/bjelančevina po kg tjelesne težine po danu. Uključujući aminokiseline iz Dipeptivena, iz toga proizlazi dnevna doza od najmanje 1,5 g aminokiselina/bjelančevina po kg tjelesne težine.

U nastavku su navedeni primjeri za prilagođavanje doze Dipeptivena i drugih aminokiselina kroz parenteralnu prehranbenu otopinu i /ili bjelančevina kroz formulu za enteralnu prehranu.

Potreba za aminokiselinama/bjelančevinama 1,2 g/kg tjelesne težine/dnevno:
0,8 g aminokiselina/bjelančevina + 0,4 g N(2)-L-alanil-L-glutamina po kg tjelesne težine;

Potreba za aminokiselinama/bjelančevinama 1,5 g/kg/dnevno:
1,0 g aminokiselina/bjelančevina + 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina po kg tjelesne težine.

Potreba za aminokiselinama/bjelančevinama 2 g/kg tjelesne težine/dnevno:
1,5 g aminokiselina/bjelančevina + 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina po kg tjelesne težine.

Dipeptiven je koncentrat za otopinu za infuziju koja nije namijenjena neposrednoj primjeni.

Bolesnici s potpunom parenteralnom prehranom

Brzina infuzije ovisi o onoj koja je propisana za transportnu otopinu i ne smije prekoračiti 0,1 g aminokiselina/kg tjelesne težine na sat.

Dipeptiven treba primiješati kompatibilnoj transportnoj aminokiselinskoj otopini ili dodati propisanoj infuzijskoj terapiji koja sadrži aminokiseline prije primjene.

Bolesnici s potpunom enteralnom prehranom

Dipeptiven se neprekidno infundira tijekom 20-24 sata na dan. Za perifernu vensku infuziju, razrijediti Dipeptiven na osmolarnost ≤ 800 mosmol/l (tj. 100 ml Dipeptivena + 100 ml otopine 0,9% NaCl).

Bolesnici s kombiniranom enteralnom i parenteralnom prehranom

Potpunu dnevnu dozu Dipeptivena se mora primijeniti s parenteralnom prehranom, tj. miješati je s kompatibilnom otopinom aminokiselina ili infuzijskom terapijom koja sadrži aminokiseline prije primjene.

Brzina infuzije ovisi o onoj koja je propisana za transportnu otopinu i treba je prilagoditi u skladu s omjerima parenteralne i enteralne prehrane.

Trajanje primjene

Trajanje terapije ne smije biti duže od 3 tjedna.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece nije ustanovljena.

Način primjene:

Dipeptiven se primjenjuje intravenski i infundira se s tzv. transportnom otopinom - za detaljne upute prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Dipeptiven se ne smije primjenjivati u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na aktivnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 te bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <25 ml/min), teškom jetrenom insuficijencijom ili teškom metaboličkom acidozom..

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za sigurnu primjenu, maksimalna doza Dipeptivena ne smije prelaziti 2,5 ml (što odgovara 0,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina) po kilogramu tjelesne težine dnevno (vidjeti dijelove 4.2, 4.9 i 5.1).

Dipeptiven se smije koristiti samo kao dio kliničke prehrane, a njegovo doziranje ograničeno je količinom proteina/aminokiselina dobivenih hranom (vidjeti dio 4.2).

Za izračun propisane doze Dipeptivena potrebno je uzeti u obzir oralni/enteralni unos formulacija koje sadrže glutamin u kombinaciji s parenteralnom prehranom.

Dipeptiven se ne smije primjenjivati kada kliničko stanje ne dopušta prehranu (npr. krvožilni šok, hipoksija, teška metabolička acidoza).

Preporuča se redovita kontrola parametara jetrene funkcije u bolesnika s kompenziranom jetrenom insuficijencijom.

Kako su podaci o primjeni Dipeptivena u trudnica, dojilja i djece još uvijek nedostatni, ne preporuča se primjena Dipeptivena u ovim skupinama bolesnika.

Potrebno je kontrolirati serumske elektrolite, serumsku osmolarnost, balans tekućine, acidobazni status kao i nalaze jetrenih enzima (alkalnu fosfatazu, ALT, AST) te moguće znakove hiperamonijemije.

Izbor periferne ili središnje vene ovisi o konačnoj osmolarnosti mješavine. Općenito prihvaćeni limit za infuziju putem periferne vene iznosi oko 800 mosmol/l, ali može znatno varirati u odnosu na dob, opće stanje bolesnika i stanje perifernih vena.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Do sada nisu opažene interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Zbog nedostatnog iskustva, ne preporuča se primjena Dipeptivena u trudnoći i tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8. Nuspojave

Nepoznate kada se pravilno primjenjuje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Kao i kod ostalih infuzijskih otopina, mogu se javiti zimica, mučnina i povraćanje, kada se prekorači brzina infuzije Dipeptivena.

U tom slučaju, infuziju treba odmah prekinuti.

Porast ozbiljnih nuspojava primijećen je tijekom istraživanja u kojem su praćeni pacijenti u kritičnom stanju sa zatajenjem najmanje dva organa kod prijema i koji su primali maksimalnu odobrenu dnevnu

dozu Dipeptivena intravenskom infuzijom (0,5 g alanil-glutamina/kg/dan), zajedno s velikom dozom glutamina primijenjenog enteralnim putem (30 g) kao mješavinu alanil-glutamina i glicil-glutamina i bez odgovarajuće kliničke prehrane.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nadomjesci za plazmu i lijekovi za nadomještanje tekućina, aminokiseline
ATK oznaka: B05XB02

Dipeptid N(2)-L-alanil-L-glutamin se endogeno cijepa na aminokiseline glutamin i alanin i omogućava opskrbu glutaminom u infuzijskim otopinama za parenteralnu prehranu. Oslobođene aminokiseline ulaze kao nutrijenti u odgovarajuće tjelesne sustave i metaboliziraju se prema potrebama organizma. Mnoga bolesna stanja u kojima je indicirana klinička prehrana, praćena su deplecijom glutamina.

U velikom multicentričnom istraživanju, odrasli pacijenti u kritičnom stanju sa zatajenjem najmanje dva organa kod prijema i kojima je bila potrebna mehanička ventilacija primili su ili dodatni glutamin, antioksidanse, glutamin i antioksidanse ili placebo. U skupinama koje su primale glutamin pacijenti su istodobno primali glutamin parenteralnim i enteralnim putem u maksimalno dozvoljenim količinama koje su bile ukupno dva puta veće od preporučene doze. Sveukupno, smrtnost u ispitivanoj populaciji u periodu od 28 dana, kao primarna mjera ishoda, nije se statistički značajno razlikovala između skupina. Međutim, u retrospektivnoj analizi, smrtnost tijekom 6 mjeseci bila je povećana u pacijenata koji su primali kombiniranu vrlo visoku ukupnu dozu glutamina tijekom stanja dekompenziranog šoka i zatajenja bubrega; glutamin i prehrana ne smiju se upotrebljavati u stanju dekompenziranog šoka popraćenom zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.9). Pod tim specifičnim okolnostima, pacijentova sposobnost da metabolizira glutamin bila je premašena (vidjeti također dio 4.4).

5.2. Farmakokinetička svojstva

N(2)-L-alanil-L-glutamin se brzo nakon infuzije cijepa na alanin i glutamin. Kod ljudi izmjereno vrijeme poluživota dipeptida je bilo između 2,4 i 3,8 minuta (u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji 4,2 minute), a klirens plazme je bio između 1,6 i 2,7 l/min. Nestanak dipeptida je bio praćen ekvimolarnim porastom odgovarajućih slobodnih aminokiselina. Hidroliza se vjerojatno događa samo u izvanstaničnom prostoru. Kod trajne infuzije eliminacija N(2)-L-alanil-L-glutamina putem bubrega iznosi manje od 5% i prema tome jednaka je onoj infundiranih aminokiselina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna i subkronična toksičnost: testovi za ispitivanje doze su provedeni na štakorima i psima, više od 1 do 7 dana. U štakora, infuzija 50 ml/kg tjelesne težine, 10%, 15%, 20% i 30% otopine N(2)-L-alanil-L-glutamina tijekom 4 sata/dnevno izazvala je toničke grčeve, povećan broj respiracija i smrt. Nakon infuzije 50 ml/kg t.t. 10% otopine (5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg t.t.) opažene su nekrotične lezije na mjestu injekcije, smanjena tjelesna težina i tzv. žuti bubrezi u štakora (6 sati/dan), i prolazni porast broja srčanih otkucaja u pasa (8 sati/dan).

Provedena su istraživanja u pasa (8 sati/dnevno) i u štakora (6 sati/dnevno) primjenom 0,5 i 1,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg tjelesne težine/dnevno intravenskom infuzijom u trajanju više od 13 tjedana, i sa 4,5 g N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg t.t./dnevno intravenskom infuzijom preko 6 tjedana. U pasa se javilo povraćanje. Kod visokih doza opaženi su tonički ili toničko-klonički grčevi, pojačana salivacija, ataksija, sedacija i lateralizacija.

Mutageni i tumorogeni potencijal: in vitro i in vivo testovi nisu pokazali mutageni potencijal. Studije tumorogenog potencijala nisu provedene. Kancerogeni učinci se ne očekuju.

Reprodukcijska toksičnost: u pokusima na životinjama nije opažena pojava teratogenih ili drugih embriotoksičnih i perinatalnih oštećenja u dozi do 1,6 g N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg t.t./dnevno.

Snošljivost na mjestu primjene: nakon ponavljane intravenske infuzije N(2)-L-alanil-L-glutamina (5% i 10% otopine) preko 13 tjedana, pojavile su se reakcije nesnošljivosti (otok, promjena boje, nekroza) u štakora i pasa od 0,5 g/kg tjelesne težine i više. Histopatološki, u štakora su opažene upalne promjene izazvane primjenom otopine s blagim do potpuno razvijenim purulentnim nekrotičnim dermatitisom, osteomalacija donjeg dijela kralježnice, tromboflebitis i periflebitis. U pasa je opažena pojava perivaskularnih upalnih reakcija i povremeno opstrukcija krvnih žila. Testovi lokalne snošljivosti u pasa, nakon pojedinačne intraarterijske, paravenske i intramuskularne primjene nisu pokazali neuobičajene reakcije nesnošljivosti kod nepravilne primjene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca.

Upotrijebiti neposredno po otvaranju spremnika.

Nakon dodavanja drugih lijekova, mješavinu treba odmah upotrijebiti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena boca (staklo tipa II, bezbojno) s gumenim čepom sa 100 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

10 boca, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dipeptiven je koncentrat za otopinu za infuziju koji nije namijenjen za izravnu primjenu. Spremnik i otopinu je prije uporabe potrebno pregledati. Koristiti samo bistru otopinu bez vidljivih čestica i neoštećen spremnik. Samo za jednokratnu uporabu.

Dodavanje koncentrata transportnoj otopini aminokiselina prije primjene, treba biti u aseptičnim uvjetima, osiguravajući potpuno miješanje i kompatibilnost otopina.

Dipeptiven se infundira s tzv. transportnom otopinom. Jedan volumni dio Dipeptivena se mora pomiješati s najmanje 5 volumnih dijelova transportne otopine (npr. 100 ml Dipeptivena + najmanje 500 ml otopine aminokiselina).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-685461599

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE

23.09.2008./21.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.04.2021.