

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dipeptiven koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje:

200 mg alanylglutaminu (= 82,0 mg alaninu; 134,6 mg glutaminu)

Teoretická osmolarita: 921 mosmol/l

Titrační acidita: 90–105 mmol NaOH/l

Hodnota pH: 5,4–6,0

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dipeptiven je indikován jako součást klinického nutričního režimu u pacientů při hyperkatabolických a/nebo hypermetabolických stavech. Podává se spolu s parenterální nebo enterální výživou nebo společně s kombinací parenterální a enterální výživy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek musí být nejprve smíchán s kompatibilním infuzním roztokem a až poté může být vzniklý roztok použit k infuzi.

Roztoky vzniklé smícháním, které mají osmolaritou vyšší než 800 mosmol/l, mají být podány infuzí do centrální žíly.

Dospělí:

Přípravek Dipeptiven se podává současně s parenterální nebo enterální výživou nebo společně s kombinací parenterální a enterální výživy. Dávkování závisí na závažnosti katabolického stavu a na požadavcích organismu na aminokyseliny/proteiny.

V rámci parenterální/enterální výživy se nesmí překročit maximální denní dávka 2 g aminokyselin a/nebo proteinů na kg tělesné hmotnosti. Přívod alaninu a glutaminu z přípravku Dipeptiven se musí při výpočtu brát v úvahu. Podíl aminokyselin podaných přípravkem Dipeptiven nesmí překročit přibližně 30 % celkového přířunu aminokyselin/proteinů.

Dipeptiven byl v rámci klinických studií podáván infuzí dospělým pacientům ve věku až 90 let, bezpečnostní riziko u těchto pacientů nebylo pozorováno.

Denní dávka:

1,5–2,5 ml přípravku Dipeptiven na kg tělesné hmotnosti (to odpovídá 0,3–0,5 g alanylglutaminu na kg tělesné hmotnosti). To odpovídá 100–175 ml přípravku Dipeptiven pro pacienta o tělesné hmotnosti 70 kg.

Maximální denní dávka:

2,5 ml přípravku Dipeptiven, což odpovídá 0,5 g alanylglutaminu na kg tělesné hmotnosti.

Maximální denní dávka 0,5 g alanylglutaminu/kg těl. hmotnosti má být podávána v kombinaci s alespoň 1,0 g aminokyselin/proteinů na kg tělesné hmotnosti denně. Započteme-li množství aminokyselin obsažených v přípravku Dipeptiven, výsledkem je minimální denní dávkování 1,5 g aminokyselin/proteinů na kg těl. hmotnosti.

Pro přívod přípravku Dipeptiven a aminokyselin v rámci parenterální výživy a/nebo proteinů v rámci enterální výživy platí následující úpravy – viz příklady níže:

Potřeba aminokyselin/proteinů 1,2 g na kg tělesné hmotnosti za den:

0,8 g aminokyselin/proteinů +0,4 g alanylglutaminu na kg tělesné hmotnosti

Potřeba aminokyselin/proteinů 1,5 g na kg tělesné hmotnosti za den:

1,0 g aminokyselin/proteinů +0,5 g alanylglutaminu na kg tělesné hmotnosti.

Potřeba aminokyselin/proteinů 2 g na kg tělesné hmotnosti za den:

1,5 g aminokyselin/proteinů +0,5 g alanylglutaminu na kg tělesné hmotnosti.

Dipeptiven je koncentrát pro infuzní roztok, který není určen k přímému podání.

Pacienti na celkové parenterální výživě

Rychlost infuze závisí na rychlosti infuze nosného roztoku a nesmí činit více než 0,1 g aminokyselin na kg tělesné hmotnosti za hodinu.

Před aplikací musí být přípravek Dipeptiven smíchán s kompatibilním aminokyselinovým nosným roztokem nebo s infuzí obsahující aminokyseliny. Přípravek Dipeptiven může být naředěn fyziologickým roztokem 0,9% chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Pacienti na celkové enterální výživě

Přípravek Dipeptiven se podává denně nepřerušovanou infuzí po dobu 20–24 hodin. Pro podání přípravku Dipeptiven infuzí do periferní žíly, musí být přípravek zředěn tak, aby osmolarita výsledného podávaného roztoku byla ≤ 800 mosmol/l (např. 100 ml přípravku Dipeptiven + 100 ml fyziologického roztoku 0,9% chloridu sodného).

Pacienti na kombinované parenterální a enterální výživě

Bez ohledu na centrální nebo periferní cestu podání infuze přípravku Dipeptiven má být celková denní dávka přípravku Dipeptiven podána s parenterální výživou, tj. před podáním má být dávka přípravku Dipeptiven smíchána s kompatibilním roztokem aminokyselin nebo s infuzí obsahující aminokyseliny.

Dipeptiven může být naředěn fyziologickým roztokem 0,9% chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy. Pro podání přípravku Dipeptiven infuzí do periferní žíly, musí být přípravek zředěn tak, aby osmolarita výsledného podávaného roztoku byla ≤ 800 mosmol/l (např. 100 ml přípravku Dipeptiven + 100 ml fyziologického roztoku 0,9% chloridu sodného).

Jestliže je parenterální výživa kombinována s enterální výživou, je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin sledovat celkový příjem tekutin.

Rychlost infuze závisí na rychlosti infuze nosného roztoku a musí být upravena podle poměrného zastoupení parenterální a enterální výživy.

Doba podání

Doba podávání přípravku nesmí překročit 3 týdny.

Děti

Bezpečnost a účinnost přípravku při podání u dětí nebyla stanovena. Tento přípravek nemá být podáván dětem.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Dipeptiven se nesmí podávat pacientům s těžkou ledvinovou insuficiencí (clearance kreatininu <25 ml/min), těžkou jaterní insuficiencí, oběhovým šokem, hypoxií, multiorgánovým selháním, těžkou metabolickou acidózou nebo se známou přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro bezpečné podávání nesmí maximální dávka přípravku Dipeptiven překročit 2,5 ml (odpovídající 0,5 g alanylglutaminu) na kg tělesné hmotnosti za den (viz body 4.2, 4.9 a 5.1).

Dipeptiven se má používat pouze jako součást klinické výživy a jeho dávkování je omezeno množstvím bílkovin/aminokyselin dodaných výživou (viz bod 4.2). Kdykoli klinický stav neumožňuje výživu (např. oběhový šok, hypoxie, nestabilní kriticky nemocní pacienti, těžká metabolická acidóza), Dipeptiven se nemá podávat.

Při výpočtu předepsané dávky přípravku Dipeptiven je třeba vzít v úvahu perorální/enterální příjem přípravků doplňovaných glutaminem v kombinaci s parenterální výživou.

Při podávání přípravku Dipeptiven, a to zvláště při kompenzované jaterní insuficienci, se doporučuje pravidelně kontrolovat hodnoty jaterních testů.

Jelikož údaje o podávání přípravku Dipeptiven těhotným ženám, kojícím matkám a dětem jsou omezené, podávání přípravku těmto skupinám pacientů se nedoporučuje.

Při podávání přípravku Dipeptiven je nutné provádět pravidelné kontroly sérových elektrolytů, sérové osmolarity, vodní bilance, acidobazické rovnováhy, clearance kreatininu, močoviny a jaterních testů (alkalická fosfatáza, ALT, AST). Je třeba dávat pozor na vznik hyperamonémie.

Výběr periferního podání nebo podání do centrální žíly závisí na konečné osmolaritě směsi. Obecně akceptovatelný limit pro periferní podání je přibližně 800 mosmol/l, avšak tato hodnota se značně liší v závislosti na věku, na celkovém stavu pacienta a na stavu periferních žil. Zkušenosti s podáváním přípravku Dipeptiven po dobu delší než 9 dní jsou omezené.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k nedostatku zkušeností se nemá Dipeptiven podávat těhotným nebo kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ovlivnění pozornosti není pravděpodobné.

4.8 Nežádoucí účinky

Při doporučeném způsobu použití nejsou známy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Stejně jako u jiných infuzních roztoků se při překročení doporučené infuzní rychlosti přípravku Dipeptiven může objevit zimnice, nauzea a zvracení.

V takovém případě je nutno infuzi okamžitě zastavit.

Zkušenosti ze studie u kriticky nemocných pacientů s alespoň dvěma orgánovými selháními při příjmu, kteří dostávali maximální schválenou denní intravenózní infuzi Dipeptivenu (0,5 g alanylglutaminu/kg/den) spolu s vysokou dávkou enterálního glutaminu (30 g) jako směs alanylglutaminu a glycylglutaminu a bez vhodné klinické výživy, prokázaly nárůst závažných nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Aditiva k intravenózním roztokům, aminokyseliny

ATC kód: B05XB02

Alanylglutamin (dipeptid N(2)-L-alanyl-L-glutamin) se v organismu štěpí na aminokyseliny glutamin a alanin a umožňuje přívod glutaminu s infuzními roztoky k parenterální výživě. Uvolněné aminokyseliny vstupují do aktuálního poolu v organismu a jsou metabolizovány podle potřeby organismu. Četné chorobné stavy, při nichž je indikována výživa, jsou provázeny ochuzením organismu o glutamin.

Ve velké multicentrické studii dostávali kriticky nemocní dospělí pacienti s alespoň dvěma orgánovými selháními při přijetí a vyžadující mechanickou ventilaci, buď doplňkový glutamin samotný, antioxidanty, glutamin a antioxidanty, nebo placebo. Ve skupinách s glutaminem pacienti současně dostávali parenterální a enterální glutamin v maximálních povolených množstvích překračujících doporučenou dávku dvojnásobně. Celkově se mortalita pro celou studovanou populaci po 28 dnech, primární cílový parametr, mezi skupinami statisticky významně nelišila. Šestiměsíční mortalita se však v retrospektivní analýze zvýšila u pacientů, kteří dostávali kombinovanou velmi vysokou celkovou dávku glutaminu během neresuscitovaného šoku a selhání ledvin; glutamin a výživa se nemá používat u neresuscitovaného šoku doprovázeného selháním ledvin (viz bod 4.9). Za těchto specifických okolností se zdá, že schopnost pacienta metabolizovat glutamin byla překročena (viz také bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

N(2)-L-alanyl-L-glutamin je po infuzi rychle rozštěpen na alanin a glutamin.

U člověka se udávají poločasy mezi 2,4 a 3,8 min (při terminální ledvinové insuficienci 4,2 min) a plasmatická clearance mezi 1,6 a 2,7 l/min. Metabolismus dipeptidu je provázen ekvimolárním vzestupem odpovídajících volných aminokyselin v plasmě. Hydrolyza probíhá pravděpodobně výhradně v extracelulárním prostoru.

Renální vylučování N(2)-L-alanyl-L-glutaminu činí při dlouhodobé infuzi méně než 5% a je tedy řádově stejné jako u jiných infundovaných aminokyselin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní a subchronická toxicita: dávkovací testy byly prováděny na potkanech a psech po dobu 1-7 dní. U potkanů vedla infuze 50 ml/kg těl hmotnosti 10%, 15%, 20% a 30% roztoku N(2)-L-alanyl-L-glutaminu

déle než 4 hod denně k tonickému spasmu, zvýšené respirační činnosti a exitu. Infuze 50 ml/kg těl. hmotnosti 10% roztoku (5g N(2)-L-alanyl-L-glutaminu/kg těl hmotnosti) vedla ke vzniku nekrotických míst v místě vpichu, snížení tělesné hmotnosti a zežloutnutí ledvin u potkanů (6 hodin/den), a dočasnému zrychlení srdeční činnosti u psů (8 hodin/den).

Výzkum byl proveden na psech (8 hod/den) a potkanech (6 hod/den) s 0,5 a 1,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutaminu/kg těl. hmotnosti za den intravenózně po dobu delší než 13 týdnů a s 4,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutaminu/kg těl hmotnosti za den intravenózně po dobu delší než 6 týdnů.

U psů se vyskytlo zvracení. Při vyšší dávce se objevily tonické nebo tonicko-klonické křeče, zvýšené slinění, ataxie, sedace a boční poloha.

Mutagenní a tumorigenní potenciál: testy *in vitro* a *in vivo* nepotvrdily mutagenní potenciál. Studie vyšetřující tumorigenní potenciál nebyly provedeny. Nepředpokládají se karcinogenní účinky.

Reprodukční toxicita: Při pokusech na zvířatech nebyly zaznamenány žádné teratogenní, nebo jiné embryotoxické a peripostnatální poruchy až do dávky 1,6 g N(2)-L-alanyl-L-glutaminu/kg těl hmotnosti za den.

Lokální tolerance: Po opakované intravenózní infuzi N(2)-L-alanyl-L-glutaminu (5 a 10% roztok) po dobu delší než 13 týdnů se objevily reakce nesnášenlivosti v místě vpichu infuze

(otoky, změny zabarvení, nekrózy) u potkanů a psů v dávce od 0,5 g /kg těl. hmotnosti.

Histopatologicky, substancí indukované zánětlivé reakce s mírně až plně rozvinutou purulentní nekrotizující dermatitis a osteomalacie ocasních obratlů, tromboflebitida a periflebitida, byly pozorovány u potkanů.

U psů byly pozorovány perivaskulární zánětlivé reakce a občas cévní blokáda.

Testy prováděné na psech na lokální toleranci po jednotlivém, intraarteriálním, paravenózním a intramuskulárním podání neprokázaly žádné neobvyklé reakce nesnášenlivosti v souvislosti s nesprávným podáním.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Spotřebujte okamžitě po otevření

Dipeptiven se nesmí skladovat po přidání dalších komponent.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Láhev z čirého bezbarvého skla typu II, pryžová zátka, plastové víčko, hliníkový uzávěr, papírová krabička.

Velikosti balení:

1 x 50 ml, 10 x 50 ml

1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Dipeptiven je koncentrát infuzního roztoku, který není určen pro přímé podání. Lahev a roztok přípravku Dipeptiven musí být před použitím vizuálně zkontrolovány. Používejte pouze čiré roztoky bez přítomnosti částic a v nepoškozeném obalu. Pouze k jednorázovému podání. Přidání koncentrátu do kompatibilního nosného roztoku před podáním, musí být provedeno za aseptických podmínek.

Při smíchání přípravku Dipeptiven s nosným roztokem musí být zajištěna kompatibilita roztoků. Všechn nepoužitý roztok musí být odborně zlikvidován.

Dipeptiven se podává infuzí v nosném roztoku. Pro více informací čtěte bod 4.2.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi AB, Rapskatan 7, 75174 Uppsala, Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

76/881/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 09. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 11. 2023