

Dipeptiven

MR EF

Fresenius Kabi

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 200 mg/ml
(klar, färglös vätska)

För tillsats av alanylglutamin till infusionsvätska

Aktiv substans:

Alanyl-glutamin

ATC-kod:

B05XB02

Läkemedel från Fresenius Kabi omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05-15

Indikationer

DIPEPTIVEN är del av en klinisk nutritionsterapi till patienter med hyperkatabola och/eller hypermetabola tillstånd. Den bör ges tillsammans med parenteral eller enteral nutrition eller en kombination av båda.

Kontraindikationer

DIPEPTIVEN skall inte ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <25 ml/minut), allvarlig leverinsufficiens, cirkulatorisk chock, hypoxi, multiorgansvikt allvarlig metabolisk acidosis eller vid överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Infusionsvätska efter blandning 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 aminosyrabehovet.

En maximal daglig dos av 2 g aminosyror och/eller protein/kg kroppsvikt bör inte överskridas vid parenteral och/eller enteral nutrition. Vid denna beräkning skall hänsyn tas till tillsatsen av alanin och glutamin via DIPEPTIVEN. Andelen aminosyror som tillförs via DIPEPTIVEN bör inte överstiga 30% av den totala aminosyratillförseln.

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 minst 1,0 g aminosyror och/eller protein/kg kroppsvikt /dag. Tillsammans med aminosyrorna från DIPEPTIVEN ger kombinationen en daglig dos av minst 1,5 g aminosyror/kg kroppsvikt/dag.

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

Ett aminosyrabehov på 1,2 g/kg kroppsvikt/dygn:

0,8 g aminosyror och/eller protein + 0,4 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt.

Ett aminosyrabehov av 1,5 g/kg kroppsvikt/dygn:

1,0 g aminosyror och/eller protein + 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamin/kg kroppsvikt.

Ett aminosyrabehov av 2 g per kg kroppsvikt/dygn:

1,5 g aminosyror och/eller 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 bärarlösningen och bör inte överstiga 0,1 g aminosyror/kg kroppsvikt/timme. DIPEPTIVEN skall blandas med en kompatibel aminosyrabärarlösning eller aminosyrainnehållande näringslösning 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 nutritionen, d.v.s. den ska blandas med en kompatibel aminosyralösning eller en aminosyrainnehållande näringslösning före administrering.

Infusionshastigheten beror på bärarlösningen och bör justeras efter proportionerna mellan parenteral och enteral nutrition.

Varaktighet av administrering

Behandlingstiden bör inte överstiga 3 veckor.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt vid användning till barn har ej fastställts.

Varningar och försiktighet

För en säker administration bör 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 Dosering, Överdosing och Farmakodynamik).

DIPEPTIVEN bör endast användas som del av en klinisk nutrition, och dess dos begränsas av den mängd aminosyror och/eller protein som tillhandahålls i övrigt (se avsnitt Dosering). När det kliniska tillståndet inte tillåter näring (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 bör beaktas vid beräkning av den föreskrivna dosen DIPEPTIVEN.

Hos patienter med leverpåverkan bör 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, osmolaritet, vätskebalans, syra-basstatus, kreatinin clearance, urea och leverfunktionstest (alkaliskt fosfatas, ALAT, ASAT) liksom eventuella symptom på hyperammonemi bör kontrolleras.

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

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

Graviditet

Eftersom erfarenhet saknas bör DIPEPTIVEN inte ges till kvinnor som är gravida.

Amning

Eftersom erfarenhet saknas bör DIPEPTIVEN inte ges till kvinnor som ammar.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdosing

I likhet med andra infusionslösningar kan alltför hög infusionshastighet ge upphov till frossa, illamående och kräkningar.

Infusionen skall i sådana fall omedelbart avbrytas.

En studie på kritiskt sjuka patienter med minst två organsvikter vid inskrivning, som fick den högsta godkända dagliga intravenösa dosen av DIPEPTIVEN (0,5 g alanyl-glutamine/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.

Farmakodynamik

Dipeptiden N(2)-L-alanyl-L-glutamin spjälkas efter intravenös tillförsel till 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 klinisk nutrition, åtföljs av en uttömning av glutaminförrådet.

I en stor multicenterstudie på kritiskt sjuka vuxna patienter med minst två organsvikter 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-kompenserad chock och njursvikt; glutamin och näring bör inte användas vid icke-kompenserad chock med samtidig njursvikt (se avsnitt Överdoserings). Under dessa särskilda omständigheter verkar patientens förmåga att metabolisera glutamin ha överskridits (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik

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 grav 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.

Prekliniska uppgifter

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 injektionsstället, minskad kroppsvikt och gulfärgning av njurarna hos råtta (infusionstid 6 timmar/dag) och övergående ökning av hjärtfrekvensen hos hund (infusionstid 8 timmar/dag).

Långtidsstudier 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 den högre doseringen observerades toniska eller tonisk-kloniska kramper, ökad salivutsöndring, ataxi, sedering och oförmåga till upprätt stående.

Mutagen och tumorogena effekter: Studier *in vitro* och *in vivo* har inte visat tecken på mutagen effekter. Studier av tumorogena effekter har ej utförts. Karcinogena effekter förväntas inte uppträda.

Reproduktionsstudier: Djurexperimentella studier har inte visat tecken på teratogena eller andra embryotoxiska, 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 givna intravenöst av N(2)-L-alanin-L-glutamin (50 och 100 mg/ml lösning) 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 perivaskulära inflammatoriska reaktioner och, i enstaka fall, kärlocklusioner. Studier på lokal tolerans utförda på hund efter enstaka, intraarteriell, paravenös och intramuskulär tillförsel visade inga tecken på oväntade intoleransreaktioner vid felaktig tillförsel.

Innehåll

1 ml innehåller 200 mg N(2)-L-alanyl-L-glutamin (= 82 mg L-alanin, 134,6 mg L-glutamin), vatten för injektion.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Miljöpåverkan

Alanyl-glutamin

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

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

Blandningen av koncentratet med bärarlösningen innan tillförsel skall utföras under aseptiska förhållanden. Noggrann blandning och kompatibilitet är ett krav. Överbliven lösning skall kasseras.

DIPEPTIVEN ges tillsammans med en bärarlösning. För utförligare instruktioner, se avsnitt Dosering.

Innehållet i öppnad flaska skall användas omedelbart.
DIPEPTIVENFår inte lagras efter tillsats av andra komponenter.

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Teoretisk osmolaritet: 921 mosmol/l
Acidimetrisk titrering: 90-105 mmol NaOH/l
pH-värde: 5,4-6,0

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 200 mg/ml klar, färglös vätska
10 x 100 milliliter flaska (fri prissättning), EF
10 x 50 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*