

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dipeptiven 200 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

| Aktiv substans           | Kvantitet                                      |
|--------------------------|------------------------------------------------|
| N(2)-L-alanyl-L-glutamin | 200 mg (= 82 mg L-alanin, 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 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.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

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/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  $\leq 800$  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.

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt vid användning till barn har ej fastställts.

### **4.3 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 6.1.

#### **4.4 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 4.2, 4.9 och 5.1).

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 4.2). 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.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktioner finns för närvarande ej rapporterade.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Eftersom erfarenhet saknas bör 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

#### **4.9 Överdoser**

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.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Infusionskoncentrat, aminosyror  
ATC-kod B05XB02.

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 4.9). Under dessa särskilda omständigheter verkar patientens förmåga att metabolisera glutamin ha överskridits (se även avsnitt 4.4).

### **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

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 plasmaclearance 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 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, sederig 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 råtta och hund från 0,5 g/kg kroppsvikt och uppåt. Histopatologiskt sågs hos råtta 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.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vatten för injektion.

### **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 skall användas omedelbart.

Dipeptiven får inte lagras 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 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 4.2.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB  
751 74 UPPSALA

## **8 GODKÄNNANDENUMMER**

12834

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1996-04-17

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-03-29

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-05-15